

"Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind."

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. sc. med. vet.

(Vet. med.Habilschrift)

eingereicht dem

Wissenschaftlichen Rat der
Karl-Marx-Universität Leipzig

angefertigt an der

Karl-Marx-Universität Leipzig
Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin
Wissenschaftsbereich
Innere Medizin und Pathophysiologie

vorgelegt von

Dr. med. vet. Manfred Fürll

01. 10. 1946, Ebersbach

angenommen

durch Beschluß vom:

02. 05. 1989

Bibliographische Beschreibung

Dr. Fürll, Manfred

" Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind."

Leipzig: Karl-Marx- Universität, Jahr des Beschlusses 1988, 201 Seiten, 43 Abb., 31 Tab.

Referat:

Im Zeitraum 1 bis 4 Wochen post partum (p.p.) hatten in 2 Betrieben die ante partum energiereich gefütterten Kühe in 27 bzw. 56 % der Fälle Lipidkonzentrationen über 100 g/kg in der Leber. Die ASAT-Aktivitäten und Bilirubinkonzentrationen waren bei 41 bzw. 56 % der Kühe im pathologischen Bereich. Bei Flächenuntersuchungen innerhalb von 5 Jahren bei Kühen 2 bis 8 Wochen p.p. waren diese Parameter bei 21 bzw. 24 % der Tiere erhöht. Not- und Krankgeschlachtete Rinder hatten in 45 % der Fälle makroskopisch veränderte Lebern. Bei diesen lag histologisch in 55% der Fälle eine Leberverfettung vor. Stärkere Leberverfettung wurde durch energiereiche Fütterung in der Trockenstehperiode induziert. Der Leberfettgehalt stieg noch höher, wenn bei derartigen Kühen kurz vor der Geburt der Energiebedarf nicht mehr gedeckt wurde. Dreitägiger Hunger verursachte einen Anstieg der Leberlipide bis 80 g/kg. Bei experimenteller Adrenalinapplikation stieg auch das Bilirubin signifikant. Einer Vermehrung der Leberlipide ging peripartal immer ein Konzentrationsanstieg der FFS voraus. Zeitlich verzögert folgte regelmäßig die Erhöhung des β -OH-Butyrat. Die ASAT-Aktivität veränderte sich nicht im Hungerzustand, war aber bei Leberverfettung peripartal immer gesteigert. Gesichert negativ korrelierten bei stärkerem Energiemangel die Plasmaglukose und das Leberglycogen mit den Leberlipiden. Oral peri- bzw. postartal verabreichte Nicotin- und Dehydrocholsäure wirkten leberentlastend, Phenylbutazon hatte dagegen negative Auswirkungen. Leberschädigende Effekte durch ACTH, Prednisolut und Prednisolon wurden bei Schafen und Kühen nicht festgestellt.

Deskriptoren:

ACTH, ALAT, AP, ASAT, Buttersäure, FFS, Fettmobilisationssyndrom, GGT, GLDH, Glucose Glycogen, Ketose, Leberschäden, Leberkrankheiten, Lipide, Nicotinsäure, Dehydrocholsäure, Phenylbutazon, Prednisolon.

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
1. Einleitung und Aufgabenstellung	1
2. Vorkommen von Leberschäden beim Rind	4
2.1. Literaturübersicht	4
2.2. Eigene Untersuchungen	9
2.2.1. Erhebungen zum Vorkommen von Leberschäden (Leberverfettung) bei Kühen zweier Betriebe im peripartalen Zeitraum	9
2.2.1.1. Material und Methodik	9
2.2.1.2. Ergebnisse	10
2.2.2. Erhebungen zum Vorkommen von Leberschäden in MVA eines Bezirkes bei Stoffwechselkon- trollen gemäß TGL 34313	11
2.2.2.1. Material und Methodik	11
2.2.2.2. Ergebnisse	11
2.2.3. Leberschäden im Rinderpatientengut des WB Innere Medizin und Pathophysiologie, Leipzig,	16
2.2.3.1. Material und Methodik	16
2.2.3.2. Ergebnisse	17
2.2.4. Erhebungen zum Vorkommen von Leberschäden im Einzugsbereich zweier Sanitätsschlachtbe- triebe (SSB)	18
2.2.4.1. Material und Methodik : SSB-A	18
2.2.4.2. Ergebnisse: SSB-A	18
2.2.4.3. Material und Methodik : SSB-B	21
2.2.4.4. Ergebnisse: SSB-B	21
2.3. Diskussion	23
2.4. Schlußfolgerungen	30
3. Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese von Leberschäden beim Rind	33
3.1. Subakute Buttersäurebelastung bei Rindern	34
3.1.1. Literaturübersicht	34
3.1.2. Eigene Untersuchungen	36
3.1.2.1. Material und Methodik	36
3.1.2.2. Ergebnisse subakuter Buttersäurebelastung bei Rindern	37

3.1.2.2.1.	Einfluß subakuter Buttersäurebelastung auf das klinische Verhalten	37
3.1.2.2.2.	Einfluß subakuter Buttersäurebelastung auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sowie die Leberfunktion	38
3.1.2.2.3.	Einfluß der Buttersäurebelastung auf die Hormone Insulin, Cortisol, T_3 und T_4 bei Mastbullen und Kühen	44
3.1.3.	Diskussion	46
3.1.4.	Schlußfolgerungen	53
3.2.	Einfluß unterschiedlicher Fütterungintensität sowie Haltungsform in der peripartalen Periode auf die Leberfunktion bei Milchkühen	55
3.2.1.	Literatur	55
3.2.2.	Einfluß unterschiedlicher Fütterungintensität während der Trockenperiode auf die Leberfunktion bei Kühen mittlerer Leistung in Anbindehaltung	60
3.2.2.1.	Eigene Untersuchungen	60
3.2.2.1.1.	Material und Methodik	60
3.2.2.1.2.	Ergebnisse	61
3.2.2.2.	Diskussion	67
3.2.2.3.	Schlußfolgerungen	70
3.2.3.	Einfluß permanenter energetischer Unterversorgung post partum auf die Leberfunktion bei Kühen mittlerer Leistung in Laufstallhaltung	72
3.2.3.1.	Eigene Untersuchungen	72
3.2.3.1.1.	Material und Methodik	72
3.2.3.1.2.	Ergebnisse	73
3.2.3.2.	Diskussion	79
3.2.3.3.	Schlußfolgerungen	83
3.2.3.	Einfluß einer permanenten energetischen Überversorgung ante partum auf die Leberfunktion bei Kühen höherer Leistung in Anbindehaltung	84

3.2.3.1.	Eigene Untersuchungen	84
3.2.3.1.1.	Material und Methodik	84
3.2.3.1.2.	Ergebnisse	85
3.2.3.2.	Diskussion	87
3.2.3.3.	Schlußfolgerungen	89
3.3.	Einfluß von Futterentzug bei Kühen und Schafen sowie von Adrenalin bei Kühen auf die Leberfunktion	90
3.3.1.	Literatur	90
3.3.2.	Eigene Untersuchungen	92
3.3.2.1.	Material und Methodik	92
3.3.2.2.	Ergebnisse	93
3.3.3.	Diskussion	96
3.3.4.	Schlußfolgerungen	100
4.	Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind	102
4.1.	Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind im peripartalen Zeitraum	106
4.1.1.	Literatur	106
4.1.2.	Eigene Untersuchungen	114
4.1.2.1.	Material und Methodik	114
4.1.2.2.	Ergebnisse	114
4.1.3.	Diskussion	121
4.1.4.	Schlußfolgerungen	128
4.2.	Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind an Schlachttieren	130
4.2.1.	Literatur	131
4.2.2.	Eigene Untersuchungen	134
4.2.2.1.	Material und Methodik	134
4.2.2.2.	Ergebnisse	135
4.2.3.	Diskussion	140
4.2.4.	Schlußfolgerungen	144
4.3.	Methodische Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind	146
4.3.1.	Methodische Untersuchungen zu den FFS	146

	Seite
4.3.1.1.	Material und Methodik 147
4.3.1.2.	Ergebnisse 147
4.3.1.3.	Diskussion 148
4.3.1.4.	Schlußfolgerungen 149
4.3.2.	Methodische Untersuchungen zur indirekten Leberfettbestimmung (Schwimmprobe) 150
4.3.2.1.	Material und Methodik 150
4.3.2.2.	Ergebnisse 151
4.3.2.3.	Diskussion 151
4.3.2.4.	Schlußfolgerungen 152
5.	Untersuchungen zur medikamentellen Beein- flussung der Leberfunktion bei Kühen 153
5.1.	Literatur 153
5.2.	Eigene Untersuchungen 162
5.2.1.	Untersuchungen zum Einfluß von Nicotin- säure bzw. Nicotinsäureamid auf die Leber- funktion 164
5.2.1.1.	Material und Methodik 166
5.2.1.2.	Ergebnisse 166
5.2.1.2.1.	Nicotinsäurewirkungen bei hungernden Kühen 166
5.2.1.2.2.	Nicotinsäurewirkungen bei Kühen im peri- partalen Zeitraum 168
5.2.1.3.	Diskussion 173
5.2.1.4.	Schlußfolgerungen
5.2.2.	Untersuchungen zum Einfluß von Phenylbu- tazon ^R auf die Leberfunktion 178
5.2.2.1.	Material und Methodik 178
5.2.2.2.	Ergebnisse 179
5.2.2.3.	Diskussion 179
5.2.2.4.	Schlußfolgerungen 182
5.2.3.	Untersuchungen zum Einfluß von Biliton ^R auf die Leberfunktion 182
5.2.3.1.	Material und Methodik 183
5.2.3.2.	Ergebnisse 183
5.2.3.3.	Diskussion 186

5.2.3.4.	Schlußfolgerungen	187
5.2.4.	Untersuchungen zum Einfluß von ACTH und Glucocorticoiden auf die Leberfunktion	187
5.2.4.1.	Untersuchungen an Schafen	190
5.2.4.1.1.	Material und Methodik	190
5.2.4.1.2.	Ergebnisse	190
5.2.4.2.	Untersuchungen an Kühen	190
5.2.4.2.1.	Material und Methodik	190
5.2.4.2.2.	Ergebnisse	191
5.2.4.3.	Diskussion	194
5.2.4.4.	Schlußfolgerungen	196
6.	Zusammenfassung	197
7.	Angewendete Untersuchungsmethoden	199
8.	Statistische Methoden, Abkürzungen und Zeichen	200
9.	Abkürzungsverzeichnis	201
	Literaturverzeichnis	
	Abbildungsverzeichnis	
	Verzeichnis der Tabellen	
	Danksagung	
	Selbständigkeitserklärung	
	Thesen	

1. Einleitung und Aufgabenstellung

Die Realisierung hoher, stabiler Erträge und Leistungen in allen Zweigen der Tierproduktion ist eine permanente Forderung. Sie wurde jüngst von FELFE (1987) während der II. Veterinärkonferenz in Leipzig erneut erhoben und begründet.

In der Milchproduktion hat sich in den zurückliegenden Jahren eine bedeutende Leistungsentwicklung vollzogen. Betrug die jährliche Milchleistung pro Kuh (3,5 % Fettgehalt) in der DDR 1950 - 1891 kg, 1960 - 2646 kg, 1970 - 3314 kg, 1980 - 3923 kg, so waren es mit 4370 kg 1985 231 % der Leistung von 1950 (Statistisches Jahrbuch, 1986). Diese Menge wurde 1985 von den Herdbuchkühen mit 4546 kg Milch (3,5 % Fett) und vor allem von den Stammkühen mit 7255 kg Milch (4,65 % Fett) erheblich übertroffen (BAUM, 1986). Besonders in der Übergangsphase von der Hochträchtigkeit zur Früh-laktation steigen die Stoffumsätze sprunghaft an und stellen an die Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit der Tiere höchste Anforderungen.

Die für einen maximalen Laktationsertrag notwendige hohe Einsatzleistung (SCHIEMANN et al. 1971, HUTH u. SCHUTZBAR 1981, JACOBI et al. 1985) ist in den ersten 4 bis 12 Wochen post partum (Übersicht CHILLIARD et al. 1983) bei energienegativer Bilanz nur über den Einsatz von Körperreserven - sie liefern energetisch bis zu einem Drittel der täglich produzierten Milch - möglich (FARRIES 1971, 1980, BINES u. HART 1982). Die täglich bis zu 2 kg mobilisierten Lipide fließen zu 25 bis 50 % (CHILLIARD et al. 1983, CHILLIARD, 1985) über die Leber und belasten vorrangig dieses Organ (REID et al. 1979, KARSAI u. GAAL 1983, STAUFENBIEL et al. 1987). Morbiditätsstatistiken weisen den postpartalen Zeitraum mit 2/3 bis 3/4 aller Erkrankungen im Laktationsverlauf als besonders gefährdet aus (DOHOO et al. 1983, LUCEY u. ROWLANDS 1983, SOLBU 1983).

Dabei schließen fast alle Erkrankungen (Ketose, Gebärpause, Retentio secundinarum, Metritiden, Mastitiden) Leberbelastungen ein. In Beständen mit ausgeprägtem Fat cow syndrom kann die Letalität bis zu 25 % betragen (HAAS u. ENESS 1985).

Wenn BROCHMANN u. PIATKOWSKI (1986) den geburtsnahen Zeitraum sowie die ersten 8 - 10 Laktationswochen als empfindlichsten Bereich der Fütterung bezeichnen und FELFE (1987) eine individuelle Pflege und Fütterung der Hochleistungskühe fordert, so müssen diesbezügliche Mängel zu zusätzlicher Belastung der Rinder und Gesundheitsgefährdung führen.

Angaben von SCHMIDT u. OCKERT (1984), denen zufolge 1983 22,7 % bzw. 12,1 % der Futterroggen- und Grassilagen der Silierersfolgsnote 5 entsprachen, deuten die Tragweite dieses Problemkreises an. So schließen mangelnder Energiegehalt, hohe Buttersäurekonzentration und toxische Inhaltsstoffe in Silagen Leistungseinbußen sowie direkte Gefährdung der Tiergesundheit (PEHRSON u. WALLIN 1966, FICHTNER et al. 1977) ein.

Wenn in den oben zitierten Morbiditätsstatistiken Leberkrankheiten nicht unmittelbar ausgewiesen sind, so wird damit der für das Rind typische Zustand charakterisiert, daß bei dieser Tierart - und insbesondere bei Milchkühen - primäre Hepathopathien eine untergeordnete Rolle spielen. Bei Rindern sind Lebererkrankungen vielmehr Folgezustände verschiedenartiger primärer Krankheiten und Ernährungsschäden mit überwiegend diffusem Charakter (ROSSOW, 1965, 1984, KARSAI, 1985). Demzufolge verbergen sich die Hepathopathien der Wiederkäuer hinter Grundkrankheiten, zu denen vor allem die Ketose zu rechnen ist.

Die oben angeführten Komplexe, steigende Leistungsentwicklung und zum Teil Mängel in der Futterqualität, haben das Risiko von vor allem sekundären Lebererkrankungen nicht vermindert. Wenn auch einerseits eine weltweite intensive Forschungsarbeit in den letzten Jahren, besonders über das Fettmobilisationsyndrom (FMS) sowie die Ketose, zu verzeichnen ist, so sind andererseits fast keine Fortschritte auf dem Gebiet der Therapie von Leberkrankheiten zu beobachten.

In der Diagnostik von Lebererkrankungen, bei der mit Einführung der Leberbiopsie sowie der Enzymuntersuchungen in den 60er Jahren ein bedeutender Fortschritt eintrat, ist eine Stagnation zu verzeichnen, die vor allem der Forderung nach sicheren frühdiagnostischen Aussagen bei geringem Aufwand nicht genügend entspricht.

Den zweifellos größten Fortschritt gibt es zur Pathogenese von Lebererkrankungen. Gemessen aber z.B. an Ansatzpunkten für eine wirksamere Therapie, sind ungenügende Kenntnisse vorhanden. Für die DDR sind zwar im Tiergesundheitsjahrbuch (BURCKHARDT und KAUTZSCH, 1986) Angaben über das Vorkommen von Hepathopathien vorhanden, präzisere Kenntnisse sind aber in Verbindung mit ätiologischen Aussagen, die wiederum Ansatzpunkte für gezielte prophylaktische und präventive Maßnahmen bieten (FIEDLER et al. 1987), wünschenswert.

Die thesenhaft getroffenen Aussagen über den Kenntnisstand zu Lebererkrankungen bei Rindern wurden von SCHÄFER und FÜRLI (1986) ausführlich erörtert. Ausgehend von dem Problembereich Leistungsentwicklung - Fütterung / Futterqualität - Risiko für Leberschäden wurde als Aufgabenstellung für die vorliegende Arbeit abgeleitet:

- das gegenwärtige Vorkommen von Leberschäden beim Rind zu analysieren
- die Bedeutung des Buttersäureeinflusses, der Fütterung peripartal, von Futterentzug sowie medikamentell stimulierter Lipolyse für die Entstehung von Leberschäden und die Entwicklung pathologischer Prozesse zu untersuchen
- die Diagnostik von Leberschäden unter Berücksichtigung von Belangen der tierärztlichen Praxis zu objektivieren
- Möglichkeiten zur medikamentellen Entlastung der Leber zu suchen sowie in tierärztlichem Gebrauch befindliche Präparate auf leberschädigende Effekte zu prüfen.

Bei der Bearbeitung erfolgte eine Konzentration auf die Lipidakkumulation als die häufigste Schädigungsart der Leber sowie auf die FFS im Blut und ihre Beziehungen zu Kriterien der Leberfunktion.

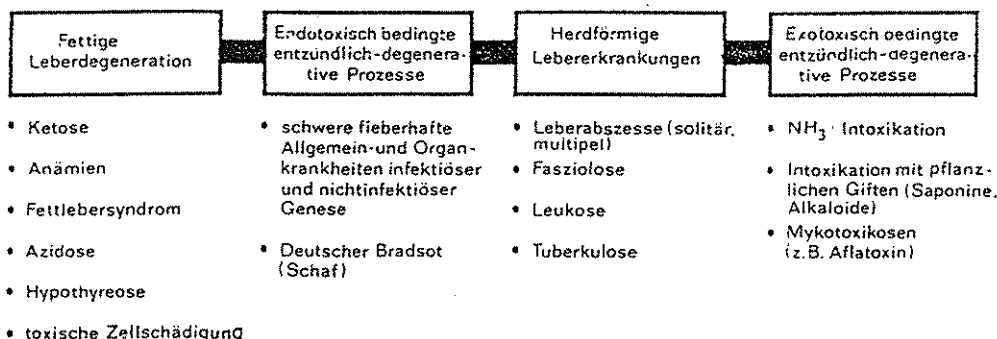
2. Vorkommen von Leberschäden beim Rind

2.1. Literaturübersicht

Allgemeingültige Aussagen über das Vorkommen, und damit über die Bedeutung von Leberschäden beim Rind werden dadurch erschwert, daß

- sie überwiegend sekundärer Natur bei verschiedenen Krankheiten sind,
- ihre klinische Erkennung zumeist Probleme bereitet (verborgene anatomische Lage, hohe funktionelle Reservekapazität, niedrige physiologische Bilirubinkonzentration) und labordiagnostische Untersuchungen, optimal von Leber direkt (ROSSOW 1965, KARSAI u. SCHÄFER 1983, GRÖHN et al. 1986), voraussetzt.

Die Frage nach dem Vorkommen von Leberkrankheiten stellt sich somit vor allem als Frage nach mit Leberschädigung verbundenen Grundkrankheiten. ROSSOW (1984) führte folgende als "bedeutsame Lebererkrankungen beim Wiederkäuer" an:



Diese Übersicht verdeutlicht, daß fast alle Leberkrankheiten der Wiederkäuer sekundärer Genese sind. Deshalb wird in dieser Arbeit der Begriff "Leberschäden" bevorzugt und z.T. auch im Sinne von Leberfunktionsstörungen gebraucht, bei denen noch keine morphologischen Leberveränderungen, wie starke Fettablagerung oder Kernpyknose, zu erwarten sind.

Die Mitteilung von JOHANNSEN (1983) illustriert anhand von Untersuchungen bei Not- und Krankschlachtungen ($n = 184$) sowie Sektionen ($n = 190$) die Vielfalt von mit Leberschädigungen verbundenen Störungen. Sie beinhalten insgesamt 32 verschiedene Krankheiten, bei denen als pathologisches Substrat Lipidablagerungen mit 54,3% bzw. 37,3% im Vordergrund standen.

Die Untersuchungen von ROSSOW (1965) über Lebererkrankungen hauptsächlich bei Patienten einer Tierklinik umfaßten unter 347 Rindern 35 mit Azetonämie, 41 mit puerperaler Hämoglobinurie, 120 mit verschiedenen Organ- und Infektionskrankheiten, 83 mit Leberegelbefall sowie 14 mit Inula coryza-Intoxikation. Demnach war bei der Ketose immer eine m.o.w. ausgeprägte Leberverfettung vorhanden. Die puerperale Hämoglobinurie verlief ebenfalls regelmäßig mit Leberparenchymschäden, Erkrankungen des Verdauungsapparates lediglich zu 20 %. Mittelgradig bis stärkere Leberschäden wurden ebenfalls zu 20 % bei Peritonitiden, Mastitiden, Metritiden, BKF, Tuberkulose, Tetanus, Pneumonie, Nephritis und Weidetetanie beobachtet. Bei der Fasziolose hing der Grad der Leberschädigung von der Befallsintensität ab.

RITTENBACH und WUJANZ (1969) werteten ebenfalls Rinderpatienten einer internistischen Tierklinik aus (Tab. 1).

Tab. 1: Prozentuale Häufigkeit von Veränderungen im Leberbiop-
tat bei Klinikpatienten (RITTENBACH u. WUJANZ 1969)

Krankheitsgruppe	n/%	Fettab- lagerung	Degene- ration	Nekrosen	unspez. Aktivie- rungen
Ketose	74/18,5	90	38	6	49
hämol. Anämie	66/16,5	92	47	65	55
Indigestion	54/13,5	85	35	14	76
Infektions- u. Allgemeinerkr.	36/9	86	22	14	73
Intoxikationen	63/16	70	43	15	39
Entritiden	26/6,5	43	19	-	55
Mastitiden, Me- tritiden	14/3,5	64	29	22	57
ZNS-Störungen	16/4	38	13	-	44
Mineralstoff- wechselstörungen	20/5	45	10	-	55
Leukose	11/3	73	27	-	45

Sie folgerten, daß weniger die Art, sondern viel mehr die Intensität und Dauer der schädigenden Noxe für die Leberveränderungen ausschlaggebend sind.

HOEPFNER (1976) fand unter 51 not- und krankgeschlachteten Kühen mit akuten oder chronischen Entzündungen, Muskelschäden, Festliegen oder chronischer Distomatose durch histologische Untersuchungen bei 55 % der Tiere mittel- bis hochgradige Lebergewebeschädigungen.

Weitere Aussagen über das Vorkommen von Lebererkrankungen sind durch die Analyse von Untersuchungen im Rahmen der Stoffwechselüberwachung, als "Dispensairuntersuchungen", "Stoffwechselprofil", "metabolisches Profil" oder "Vorsorgeuntersuchungen" in vielen Ländern zahlreich durchgeführt, sowie durch die Analyse gezielter Untersuchungen zu speziellen Erkrankungen, z.B. der Ketose oder dem FMS, möglich. SOMMER u. UNGLAUB (1972) berichteten, basierend auf ASAT-Befunden, über 10 - 20 % Lebererkrankungen in Normal- und über 50 - 80 % in Problembeständen.

GERISCH (1974) kam bei Untersuchungen in acht Beständen auf bis zu 88 % pathologische Einstufungen.

HACKER u. SIERING (1978) bezifferten den Anteil histologischer Leberalterationen in Abhängigkeit vom Fütterungsniveau im 9. Trächtigkeitsmonat mit 9,7 bzw. 51,3 % und bis 10 Tage p.p. mit 28,6 bzw. 69,2 % bei ASAT-Mittelwerten von 400 bis 692 nkat/l.

MADEJ et al. (1982), MARKIEWICZ et al. (1982), TOMICKI (1982) sowie KAUPPINEN (1984a) sprachen ebenfalls von häufigen Leberschäden und gaben auf der Basis von Enzymuntersuchungen in der Früh-laktation einen Anteil von 79 % bis zu 100 % an.

Die Bilanzierung von Krankheitsgruppen im Rahmen von Gesundheitsüberwachungsprogrammen gestattet bei Beachtung ihrer Bedeutung als Auslöserkrankheiten Rückschlüsse auf das Auftreten von Lebererkrankungen (Tab. 2).

Tab. 2: Häufigkeit ausgewählter Krankheiten bei Stoffwechselkontrollen (%)

	Ketose	Azidose Alkalose	Mastitis	Metritis	Gebär- parese
SOMMER (1975)	12		22,0	34,0	
GIBSON et al. (1982)	0,2		20,0	19,0	1,4
JAGOS et al. (1982)	12 - 19	9 - 40 0 - 80			
KELLY u. WHITAKER (1982)	1,4	2,0	43,0	30,0	6,2
DOHOO et al. (1983)	20,9	2,4	16,8	26,8	10,8
LUCEY u. ROWLANDS (1983)	13,0		39,0		27,0
SOLBU (1983)	24,2		33,6	11,2	9,7
JAGOS (1984)	14	23			
MARKUSFELD (1985)	18			56,5	
GRÖHN et al. (1986)	6				3,8

Die in Tab. 2 mit einer Häufigkeit von 0,2 bis 24,2 % ausgewiesene Ketose geht regelmäßig mit einer Leberverfettung einher, wobei schwere Verlaufsformen mit einer massiven Fettinfiltration von 200 g/kg und mehr verbunden sind (ROSSOW 1965, GRÖHN et al. 1983, MILLS et al. 1986). Spezielle Untersuchungen zur Ketose der Milchkühe beziffern in Abhängigkeit vom Leistungsniveau, der Laktationszahl sowie der Fütterung das Auftreten der subklinischen Form mit 8,9 % bis 60 % (STÖBER 1970, SMIRNOV, 1975, KRZALIC u. CURCIC 1976, ROSSOW et al. 1976, SCHÄFER u. BETHE 1976, GREGOROVIC et al. 1977, BAIRD 1977, KONDRACHIN 1978, KRIELKE 1978, LEBEDA 1978, MÜLLER u. SCHÄFER, 1979, GORANOV 1982, HIBBIT 1982, BERGLUND u. LARSSON 1983, HOVE et al. 1983, KAUPPINEN 1983, DOHOO u. MARTIN 1984, ANDERSON u. EMANUELSON 1985) mit einer Häufung um 20 %. Klinische Ketosen, für die GRÖHN et al. (1983) Leberlipidgehalte von 170 ± 104 g/kg beschreiben, kommen bei Hochleistungskühen zu 10 bis 20 % vor. Gefährdet sind nach o.g. Autoren besonders Kühe in der 2. bis 8. W. p.p. sowie außerdem mit steigender Laktationszahl.

Demselben pathogenetischen Grundprinzip wie die Ketose unterliegt das FMS, das gegenüber der Ketose als schwerere Verlaufsform des hpts. postpartalen, energiemangelbedingten exzessiven Abbaus von Depotfett angesehen wird (KARSAI 1985). Fetteinlagerungen in die Leber von mehr als 200 g/kg (COLLINS u. REID 1980, GAAL et al. 1983) sind dabei typisch. Bis zu 50 - 90 % einer Herde können von dieser schweren Leberschädigung bei einer Mortalität bis 25 % betroffen sein (MORROW 1975, MORROW et al. 1979, McCORMACK 1978, HAAS u. ENESS, 1985).

Einige der von ROSSOW (1984) zusammengestellten Lebererkrankungen (Grundkrankheiten) bei Wiederkäuern sind in ihrer Bedeutung in der DDR offensichtlich geringer geworden (Milchkuhanämie, Fasziolose, Azidose bei Kühen, Tuberkulose) oder betreffen weniger Milchkühe (z.B. herdförmige Lebererkrankungen in der Bullenintensivmast: HOLTENIUS u. JACCOBSON, 1964, SHAW 1974, DJURKOVIC 1977, KANOE et al. 1979).

Aus der Literaturübersicht ist zu resümieren, daß

- Analysen aus Not- und Selektionsschlachtungen sowie Sektionsstatistiken einen hohen Anteil von Lebererkrankungen mit dem häufigsten Befund Leberverfettung bei einer Vielzahl von Krankheiten ausweisen;
- diese Ergebnisse durch Analysen von Patientenmaterial aus Tierkliniken bestätigt werden, dabei das Krankheitsspektrum aber nicht so umfangreich ist, und im Vordergrund Stoffwechselstörungen inklusive Anämien stehen;
- Ergebnisse aus der Stoffwechselüberwachung i.d.R. weniger konkret die Leberfunktion berücksichtigen, aber die Ketose wie auch Mastitiden und Reproduktionsstörungen im postpartalen Zeitraum als Folge oder Grundkrankheiten für Leberverfettungen betonen;
- sehr viel Literaturberichte speziell zum Auftreten der Ketose und des FMS sowie der Leberfunktion bei diesen Krankheiten vorliegen, die ihre hohe ökonomische Relevanz ausweisen;
- sich eine Änderung des Auftretens einzelner Grundkrankheiten andeutet.

Als Voraussetzung für jedwede prophylaktische, präventive oder metaphylaktische Maßnahmen sind gründliche Kenntnisse zum Vorkommen von Leberkrankheiten notwendig. Zur Aktualisierung dieses Kenntnisstandes wurden deshalb Untersuchungen und Analysen durchgeführt:

- in zwei Milchproduktionsbetrieben bei Kühen im peripartalen Zeitraum
- im Rahmen der Stoffwechselüberwachung mehrerer MVA laut TGL 34313 innerhalb eines Bezirkes
- an Patientenmaterial einer internistischen Tierklinik
- bei Not-, Krank- und Selektionsschlachtungen zweier Sanitätsschlachtbetriebe.

2.2. Eigene Untersuchungen

2.2.1. Erhebungen zum Vorkommen von Leberschäden (Leberverfettung) bei Kühen zweier Betriebe im peripartalen Zeitraum

2.2.1.1. Material und Methodik

Erhebungen zum Vorkommen von Leberkrankheiten (Leberverfettung) bei Kühen im peripartalen Zeitraum wurden durchgeführt:

Betrieb A: 22 SMR-Kühe, 4. - 6. Laktation, mittlere Jahresleistung 4500 kg FCM, Laufstallhaltung, Fütterung: Anwelk-, Maissilage, Luzerne, M 1, Heu

Betrieb B: 18 SMR-Kühe

3. - 4. Laktation, mittlere Jahresleistung 5350 kg FCM, Anbindehaltung, Fütterung: Mais-, Rübenblatt-, Anwelksilage, M 1, Heu.

Im Blutplasma wurden ASAT, Bilirubin und BHB, im Leberbiopsat der Gesamtlipidgehalt untersucht. Probenentnahmen erfolgten in Betrieb A 8 W. a.p. bis 8 W. p.p., in Betrieb B 1 W. a.p. bis 4 W. p.p.

2.2.1.2. Ergebnisse

Die nach Klassen geordneten Ergebnisse gibt Tab. 3 wieder. Leberverfettungen mit einem Gesamtlipidgehalt von >100 g/kg waren im Betrieb A zu 9 - 27 % feststellbar.

Sie konzentrierten sich auf den Zeitraum 2 W. p.p. Der Schwerpunkt der ASAT- und Bilirubin-Veränderungen lag mit 41 % 1 W. p.p.; BHB-Konzentrationen zwischen 1 - 2 mmol/l nahmen mit steigender Laktationsdauer zu, - über 2 mmol/l hingegen ab.

In Betrieb B war der Anteil stärkerer Leberverfettungen p.p. erheblich größer. Dem entsprachen auch mehr ASAT- und Bilirubin-Abweichungen 1 und 2 W. p.p.

Tab. 3: Absolute (n) und relative Häufigkeit (%) veränderter ASAT-Aktivitäten sowie Bilirubin-, BHB- und Leberlipid-Konzentrationen bei SMR-Kühen zweier Betriebe im peripartalen Zeitraum

			Wochen a.p.				Wochen p.p.							
			1		1		2		4		8			
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Betrieb A n = 22	ASAT	1,2 μ kat/l	2	9	9	41	8	36	1	5	1	5		
	Bilirubin	> 5 μ mol/l	0	0	9	41	4	18	5	23	0	0		
	BHB	1 - 2 mmol/l	0	0	6	27	9	41	9	41	10	45		
		> 2 mmol/l	0	0	3	14	4	18	2	9	2	9		
	Leber-	60 - 80 g/kg	0	0	2	9	3	14	2	9	0	0		
	lipide	81 - 100 g/kg	0	0	5	23	3	14	2	9	1	5		
		> 100 g/kg	0	0	2	9	6	27	3	14	1	5		
Betrieb B n = 18	ASAT	1,2 μ kat/l	6	23	8	44	6	33	4	22	0	0		
	Bilirubin	> 5 μ mol/l	14	22	10	56	8	44	2	11	0	0		
	BHB	1 - 2 mmol/l	2	11	4	22	3	17	2	11	0	0		
		> 2 mmol/l	0	0	1	6	4	22	2	11	0	0		
	Leber-	60 - 80 g/kg	3	17	3	17	4	22	5	28	0	0		
	lipide	81 - 100 g/kg	0	0	2	11	2	11	0	0	0	0		
		> 100 g/kg	0	0	9	50	3	17	10	56	0	0		

2.2.2. Erhebungen zum Vorkommen von Leberschäden in MVA eines Bezirkes bei Stoffwechselkontrollen gemäß TGL 34313

2.2.2.1. Material und Methodik

Der 5-jährige Auswertungszeitraum umfaßt 125 Stoffwechseluntersuchungen aus 12 MVA des 2. Halbjahres 1982 bis einschließlich 1. Halbjahr 1987. Einer Stoffwechseluntersuchung liegen Blut- und Harnproben von 10 SMR-Kühen der 2. bis 4. Laktation 2 bis 8 W. p.p. hauptsächlich in den Monaten Februar, Mai, September und Dezember (Abb. 2) zugrunde.

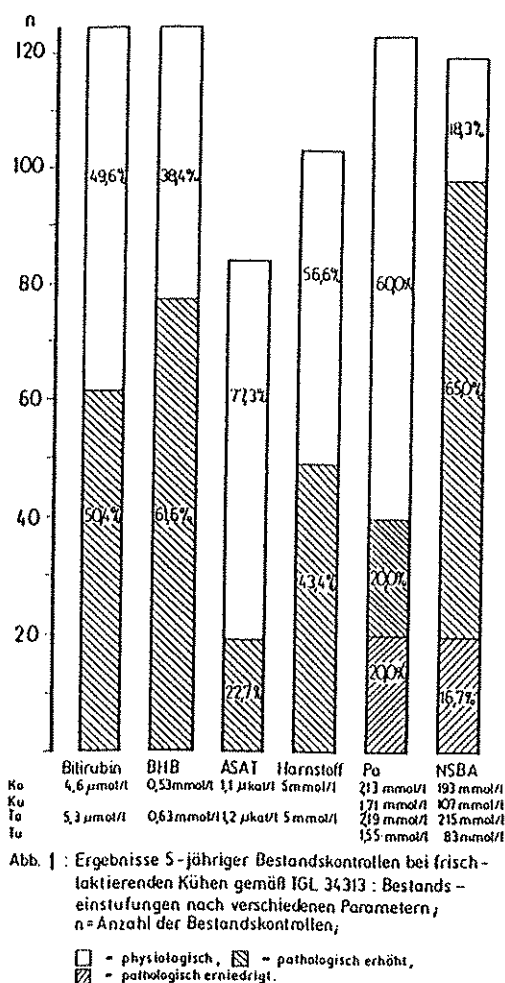
In die Auswertung wurden die Parameter Bilirubin, BHB, ASAT, Harnstoff und Pa im Blutplasma, die NSBA im Harn sowie der PEQ des eingesetzten Futters einbezogen. Die Bewertung der Untersuchungsbefunde erfolgte nach den Richtlinien der TGL 34313 als Bestandseinstufungen auf der Basis von Kontroll- und Toleranzgrenzen. Statistisch wurden die Ergebnisse der Bestandseinstufungen mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Zwischen den einzelnen Parametern wurden außerdem Korrelationskoeffizienten errechnet.

2.2.2.2. Ergebnisse

Bestimmung von Kontroll- und Toleranzgrenzen für die Parameter Bilirubin und BHB im Plasma:

Da entsprechende Werte in der TGL 34313 nicht enthalten waren, wurden aus 120 Proben Kontroll- und Toleranzgrenzen bestimmt (ASAT, Harnstoff, Pa u. NSBA unverändert, PEQ <200):

	\bar{x}	$\pm s$	Ko	To
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	4,24	1,01	4,6	5,3
BHB (mmol/l)	0,48	0,14	0,53	0,63



Bestandseinstufungen im 5-jährigen Beobachtungszeitraum:

Die Ergebnisse der Stoffwechselkontrollen in Auswertung nach TGL 34313 sind graphisch in Abb. 1 dargestellt.

Demnach wurden bei 125 Bestandserhebungen die untersuchten Gruppen hinsichtlich Bilirubin zu 50,4 %, BHB zu 61,6 % und ASAT zu 22,7 % als nicht physiologisch eingestuft.

Die Situation innerhalb der Prüfgruppen von 10 Kühen verdeutlicht die Abb. 2 A.

Aus ihr ist ersichtlich, daß BHB-Konzentrationserhöhungen über 0,63 mmol/l mit 11 % zwar am häufigsten bei zwei Kühen, mit jeweils 5 bis 8 % aber fast ebenso häufig bei 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9 und 10 Kühen zu beobachten waren. Erhöhungen der Bilirubinkonzentrationen über 5,3 $\mu\text{mol/l}$ hingegen zeigten eindeutig eine Häufung bei ein und zwei Tieren einer Prüfgruppe, seltener waren die Mehrzahl oder alle Tiere betroffen.

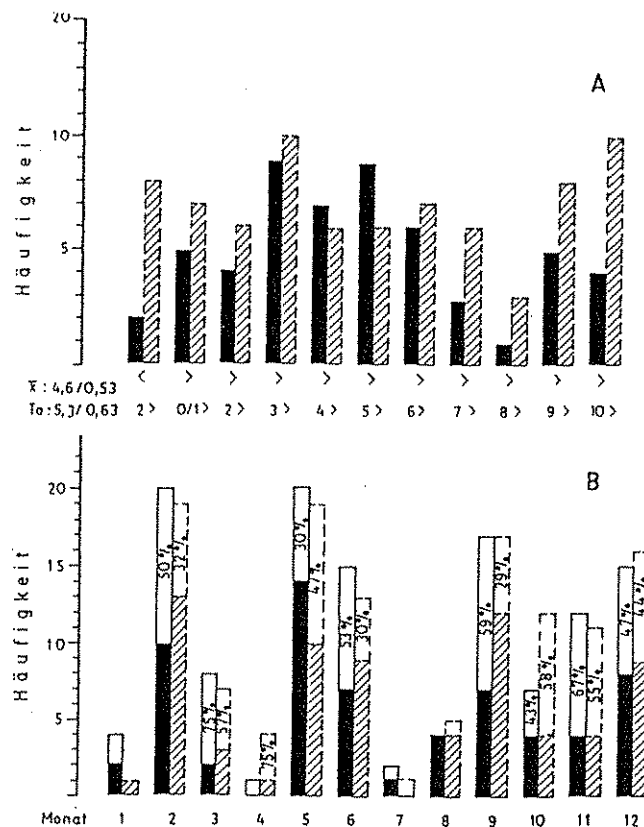


Abb. 2: Ergebnisse 5-jähriger Bestandskontrollen bei frisch-laktierenden Kühen gemäß TGL 34313:

— = Bilirubin (μmol/l), --- = β-OH-Butyrat (mmol/l);
 A = Häufigkeit pathologischer Bestandseinstufungen in Bezug zu Grenzwert-
 überschreitungen, B = Befunde im Jahresverlauf; ▨ = Bestands-
 einstufung: pathologisch.

Erhöhte ASAT-Aktivitäten konzentrierten sich mit 75 % aller veränderten Proben auf ein und zwei Kühe, kamen mit 16,7 % aber auch bei der ganzen Gruppe vor.

Die jahreszeitliche Verteilung der Bestandseinstufungen zeigt Abb. 2 B).

Pathologische Bestandseinstufungen konzentrierten sich bei Bilirubin im Mai, bei BHB im September und Februar.

Die Beziehungen zwischen Bilirubin, BHB und den anderen analysierten Kriterien (Abb. 3) lassen ätiologische und diagnostische Hinweise zu.

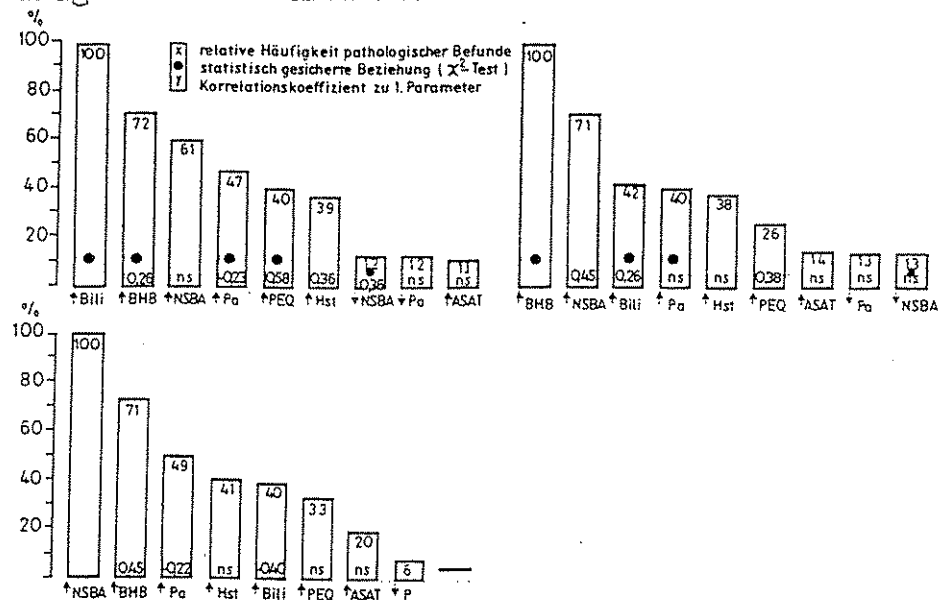


Abb. 3: Ergebnisse 5-jähriger Bestandskontrollen bei Häufigkeit pathologischer Befunde bei der Gesamtfrischiaktierenden Kühen gemäß TGL 34313: Häufigkeit aller pathologischen Bilirubin-, β -OH-Butyrat- bzw. NSBA (erhöht)-Bestandserhebungen (%).

In Beständen mit erhöhtem Bilirubin wurden statistisch gesichert auch zu 72 % Hyperketonämien, zu 47 % erniedrigte Pa und zu 12 % erniedrigte NSBA-Konzentrationen gefunden. In 40 % der Fälle lag in der Fütterung ein PEQ über 200 vor. Die höchsten signifikanten Korrelationskoeffizienten ließen sich zwischen Bilirubin und dem PEQ (0,58) sowie erhöhtem Harnstoff (0,36) und erniedrigter NSBA (0,36) berechnen. In Beständen mit Hyperketonämie wurde nur in 42 % der Fälle gleichzeitig eine Hyperbilirubinämie gefunden, d.h., daß Leberkrankheiten (Hyperbilirubinämie) überwiegend von Hyperketonämie begleitet waren, umgekehrt aber in Beständen mit ketotischer Stoffwechsellaage weniger häufig Hyperbilirubinämien (Leberschäden) auftraten.

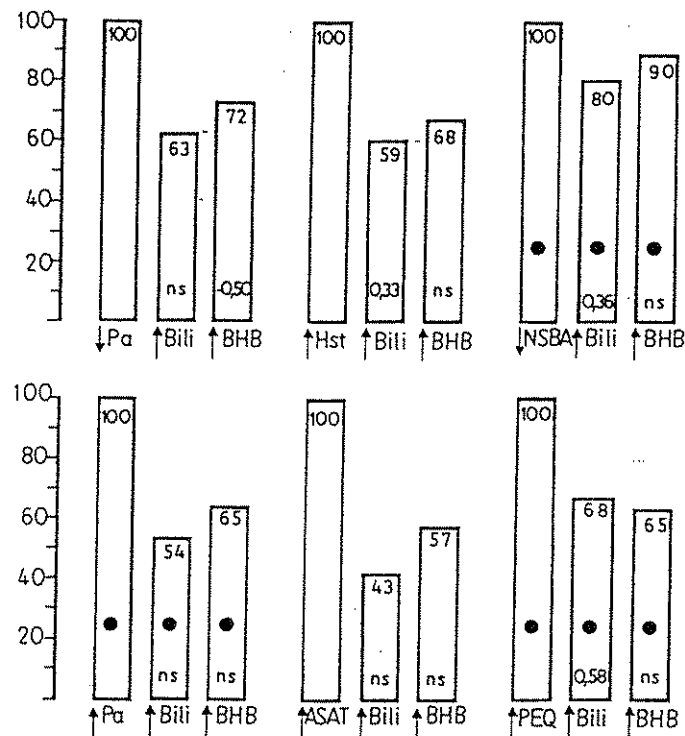


Abb. 4 : Ergebnisse 5-jähriger Bestandskontrollen bei frisch-laktierenden Kühen gemäß TGL 34313 : Häufigkeit pathologischer Bilirubin- und β -OH-Butyrat-Befunde bei der Gesamtheit aller abweichenden NSBA-, PEQ-, P-, Harnstoff- bzw. ASAT-Bestandserhebungen (%).

x relative Häufigkeit in %
 • statistisch gesicherte Beziehung (x²-Test)
 y Korrelationskoeffizient zu 1. Parameter (100%)

Abb. 4 zeigt, daß in Beständen mit erhöhter NSBA ($n = 62$) zu 71 % auch Hyperketonämien bei enger Korrelation ($0,45/sss$) auftraten. Gesteigerte Bilirubinkonzentrationen lagen zu 40 % vor. Dabei wurde zwischen den alkalotischen NSBA-Konzentrationen und den dazugehörigen Bilirubinkonzentrationen (\bar{x}) eine Korrelation von $r = -0,40$ (sss) ermittelt. Eindeutiger sind die Verhältnisse in Beständen ($n = 14$) mit erniedrigter NSBA. Dort lagen zu 80 % Hyperbilirubinämien ($r = 0,36,s$) und zu 90 % Hyperketonämien vor.

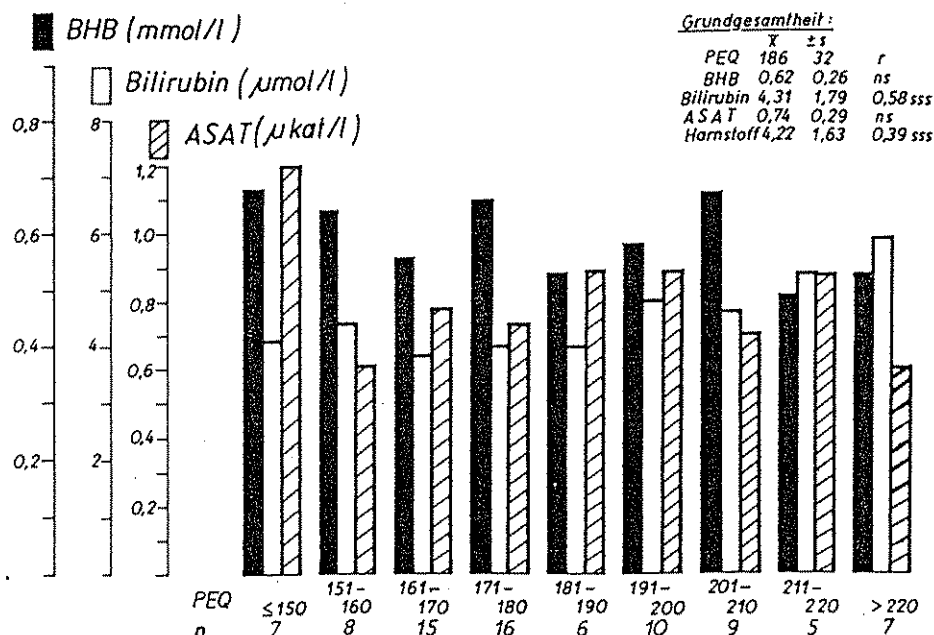


Abb. 5: Ergebnisse 5-jähriger Bestandskontrollen bei frischlaktierenden Kühen gemäß TGL 34.313: Häufigkeitsverteilung und Konzentrationen der Mittelwerte von BHB, Bilirubin und ASAT in Beziehung zum PEQ, statistische Maßzahlen der Grundgesamtheit sowie Korrelation „r“ zum PEQ; n = Anzahl Bestandskontrollen

Bilirubin, ASAT und BHB (Abb. 5) lassen bei einer Zuordnung zu verschiedenen PEQ-Klassen keine besonders augenfälligen Beziehungen erkennen. Am ehesten sind mit steigendem PEQ auch steigende Bilirubinmittelwerte erkennbar ($r = 0,58$, sss). Entsprechend der Regressionsgleichung $y = 0,02 x - 0,886$ wurden die Ko 4,6 μmol Bilirubin/l bei einem PEQ von ≥ 186 , die To von 5,3 bei einem PEQ von ≥ 221 überschritten.

2.2.3. Leberschäden im Rinderpatientengut des WB Innere Medizin und Pathophysiologie, Leipzig,

2.2.3.1. Material und Methodik

Die in den letzten Jahren in der Klinik des WB Innere Medizin und Pathophysiologie, Leipzig, aufgenommenen 336 Rinderpatienten (fast ausschließlich Kühe) wurden in denselben Krankheitsgruppen wie früher von ROSSOW (1965) sowie RITTENBACH u. WUJANZ (1969) zusammengefaßt (Tab. 4).

2.2.3.2. Ergebnisse

Tab. 4 zeigt die Verteilung der Rinderpatienten auf einzelne Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen mit Unterteilung nach verschiedengradigen Veränderungen.

Tab. 4 ASAT- und Bilirubin-Befunde bei Rinderpatienten des WB Innere Medizin und Pathophysiologie, Leipzig, (in Klammern: 1. Zahl = % aller Tiere der Krankheitsgruppe, 2. Zahl = % der untersuchten Tiere der Gruppe)

	Patienten gesamt		unter- sucht	n	%	A S A T - und/oder B i l i r u b i n -befunde:											
	n	%	n	%		<0,66 <5			<1,2 <8			<1,8 <12			>1,8 >12 /ukat/l mmol/l		
						n	(% / %)		n	(% / %)		n	(% / %)		n	(% / %)	
Ketose	15	4,5	11	9,2		-	-	-	2	13	18	1	6	9	8	53	73
Anämien	4	1,2	1	0,8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	25	100
Indigestionen	133	39,6	44	39,6		6	5	14	12	9	27	12	9	27	14	11	32
Allgemein- u. Infektions- krankheiten	488	35,1	39	32,8		5	4	13	13	10	33	9	8	23	12	10	31
Intoxikatio- nen	8	2,4	3	2,5		-	-	-	1	13	33	1	13	33	1	13	33
Enteritiden	17	5,1	4	3,4		2	12	50	1	6	25	-	-	-	1	6	25
Mastitiden/ Metritiden	13	3,9	5	4,2		1	8	20	2	15	40	1	8	20	1	8	20
Mineralstoff- wechsel- störungen	28	8,3	12	10,2		5	18	42	5	18	42	-	-	-	2	7	17
gesamt	336	100	119	100		19			36			24			40		

Schwere Leberschädigungen lagen besonders bei den Ketose- (75 %) und Anämiefällen vor. Zu etwa 1/3 bestanden solche Veränderungen auch bei Intoxikationen, Indigestionen sowie Infektions- und Allgemeinerkrankungen (diese Gruppe beinhaltete vor allem Leukosen 27 x, Peritonitiden 45 x und Bronchitiden/Pneumonien 31 x). Bei Mineralstoffwechselstörungen überwogen die negativen und die Befunde mit geringgradigen Veränderungen.

2.2.4. Erhebungen zum Vorkommen von Leberschäden im Einzugsbereich zweier Sanitätsschlachtbetriebe(SSB)

2.2.4.1. Material und Methodik: SSB - A

Von den im Laufe eines Jahres aus einem Kreisgebiet zur Sanitätsschlachtung angelieferten Kühen wurden 595 einer pathologisch-anatomischen Untersuchungen unterzogen und davon 270 (45 %) mit makroskopisch veränderter Leber ermittelt. Bei 101 der letzteren erfolgten im Blutplasma (vor der Schlachtung Blut entnommen) die Bestimmung der ASAT- und GGT-Aktivitäten, der Bilirubin-, BHB- sowie Albuminkonzentrationen. In der Leber wurde der Gesamtlipidgehalt bestimmt und die histologische Bewertung (HE- und Sudan-III-Färbung) vorgenommen. Bei letzterer wurden keine (-), gering- (+), mittel- (++) bzw. hochgradige (+++) Leberverfettungen, -degenerationen und reaktiv-entzündliche Prozesse differenziert. Ein zweiter Bewertungsmodus berücksichtigte zusätzlich die Lokalisation sowie Tröpfchengröße bei Leberverfettung innerhalb der Leberzellen (JOHANNSEN et al. 1988). Nach gleichem Schema wurden 20 gesunde Kühe aus der Normal-schlachtung als Kontrolltiere untersucht.

2.2.4.2. Ergebnisse: SSB - A

Unter den 595 untersuchten not- bzw. krankgeschlachteten Kühen waren 22 % mit gering-, 17 % mit mittel- und 6 % mit hochgradiger makroskopischer Leberveränderung.

Ausgenommen die Befunde Leberzirrhose und Fasziolose waren die makroskopisch feststellbaren Leberveränderungen am häufigsten bei Pneumonien (71 %), eitrig-entzündlichen Veränderungen (65), Geburts- und Puerperalstörungen (60 %) sowie Mastitiden feststellbar. Von den klinisch-chemischen Kriterien (Abb. 6) waren die ASAT besonders bei Pneumonien, Traumen und Leukose erhöht (bis zu 637 %), die GGT bei Pneumonien, Leberzirrhose, Leukose sowie eitrig-entzündlichen Veränderungen (bis 338 %), das BHB bei Leukose sowie Geburts- und Puerperal-

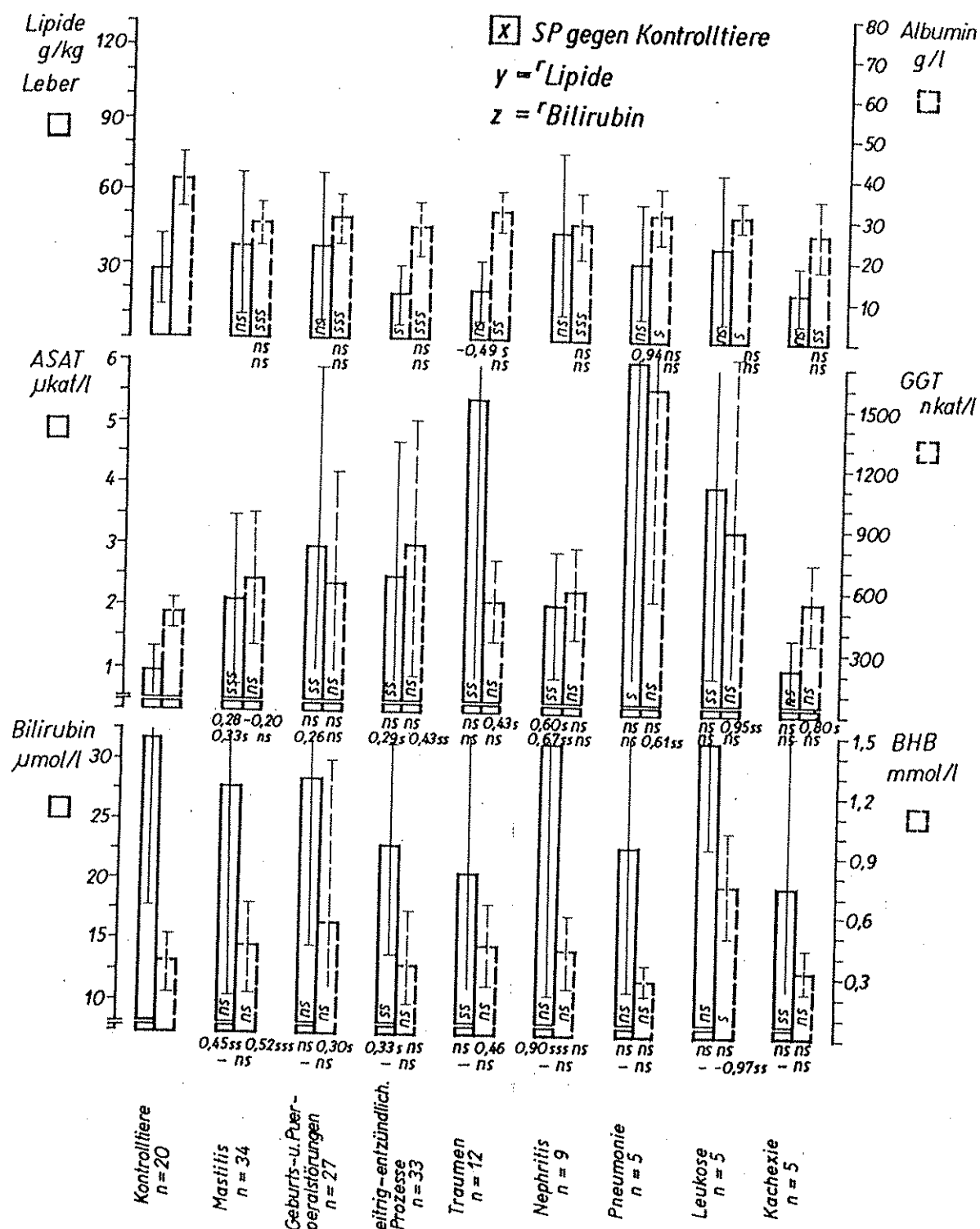


Abb. 6 : Kriterien der Leberfunktion von Schlachtkühen eines SSB (A) bei verschiedenen Krankheitsgruppen

störungen (bis 220 %) und die Gesamtlipide in der Leber bei Leberzirrhose sowie Nephritiden (bis 296 %).

Mit der verwendeten Bestimmungsmethode konnten für das Bilirubin zwischen den Gruppen keine besonderen Differenzen festgestellt werden.

Die am häufigsten beobachtete Leberveränderung stellte die Verfettung mit 55 % in der Grundgesamtheit dar (Tab.5), darunter 10 % (1/5) mit schwerer Ausprägung.

Tab. 5: Vorkommen und Schweregrad verschiedener, histologisch bewerteter Leberschäden (Grundgesamtheit)

Leberschädigung	Schweregrad			gesamt	%
	+	++	+++		
Verfettung	30	20	11	61	55
Degeneration	2	16		18	16
reaktiv-entzündliche Prozesse	15	11	6	32	29

Nur 8 bis 10 % der histologisch untersuchten Leberproben waren bei Mastitiden, Geburts- und Puerperalstörungen sowie eitrig entzündlichen Prozessen frei von Leberschäden. Mit 68 %, 60 % bzw. 60 % überwogen bei diesen Krankheitsgruppen verschieden-gradige Leberverfettungen. Auch bei beiden Traumen und chronischen Prozessen dominierten mit 42 % bzw. 38,5 % diese Leberveränderungen. Degenerative Schäden traten gehäuft bei Leukosen (36 %) sowie bei Geburts- und Puerperalstörungen (19 %) auf.

Der histologisch häufigsten Leberveränderung, der Fetteinlagerung, stand der in der Grundgesamtheit chemisch ermittelte Lipidgehalt von $\bar{x} = 30,1 \pm 23,0$ g/kg in der Leber gegenüber. Er korrelierte signifikant (ss) mit dem Bilirubin ($\bar{x} = 25,7 \pm 14,4$ $\mu\text{mol/l}$) und dem BHB ($\bar{x} = 0,43 \pm 0,48$ mmol/l) im Blutplasma. Für das Bilirubin wiederum ließen sich signifikante (ss) positive Korrelationen zur ASAT ($\bar{x} = 2,60 \pm 2,86$ $\mu\text{kat/l}$) und GGT ($\bar{x} = 0,59 \pm 0,41$ $\mu\text{kat/l}$) berechnen.

8 Proben mit einem Lipidgehalt von ≥ 60 g/kg Leber ($\bar{x} = 86,0 \pm 20,0$) zeigten auch eine stärkere Bindung zum Bilirubin (sss) ($\bar{x} = 40,9 \pm 20,6$), korrelierten aber mit der ASAT ($\bar{x} 3,18 \pm 3,02$ μ kat/l) und dem BHB ($\bar{x} = 0,92 \pm 1,49$) nicht signifikant bzw. mit der GGT ($\bar{x} = 0,73 \pm 0,59$ μ kat/l) signifikant negativ.

2.2.4.3. Material und Methodik: SSB - B

Innerhalb von 15 Monaten wurden von 300 makroskopisch veränderten Lebern von Kühen 100 Proben, von 46 veränderten Lebern not- und krankgeschlachteter Mastbullen 22 sowie 18 von Tieren aus der Normalschlachtung auf den Leberlipidgehalt sowie das vor der Schlachtung entnommene Blutplasma auf Bilirubin, ASAT, GGT und BHB untersucht. Die Milchkühe kamen aus zwei 1930er MVA und dem zugehörigen Außenbereich, die Mastrinder aus einer 4000er Mastanlage (Laufstallhaltung mit Spaltenboden).

2.2.4.4. Ergebnisse: SSB - B

Die Leberlipide (Abb. 7) waren bei Geburts- und Puerperalstörungen mit $\bar{x} = 77,9$ g/kg hochsignifikant erhöht, desgleichen bei Mastitiden, eitrig-entzündlichen Prozessen und Nephritiden. Gegenüber der KG waren die ASAT-Aktivitäten (Abb. 7) bei Arthritiden/Panaritium und traumatischen Prozessen signifikant erhöht. Bei 11 Proben mit > 60 g Lipide/kg Leber ($\bar{x} = 139 \pm 131$) waren Bilirubin ($\bar{x} = 9,5 \pm 11,2$ μ mol/l, BHB ($\bar{x} = 0,57 \pm 0,33$ mmol/l) sowie die ASAT ($\bar{x} = 1,75 \pm 0,73$ μ kat/l) nur gering verändert. Sie korrelierten nicht gesichert. Zum Bilirubin bestand seitens der ASAT bei der Mehrzahl der Krankheitsgruppen eine enge, statistisch gesicherte Korrelation. Dies galt auch für die GGT, die bei Mastitiden und Arthritiden/Panaritium signifikante Aktivitätssteigerungen hatte. Mit $\bar{x} = 5,7$ μ mol/l lagen in der KG annähernd physiologische Bilirubinkonzentrationen (Abb. 7) vor. Sie waren bei allen Krankheitsgruppen signifikant bis hochsignifikant erhöht, am meisten bei Mastitiden, Geburts- und Puerperalstörungen, Indigestionen und Nephritiden.

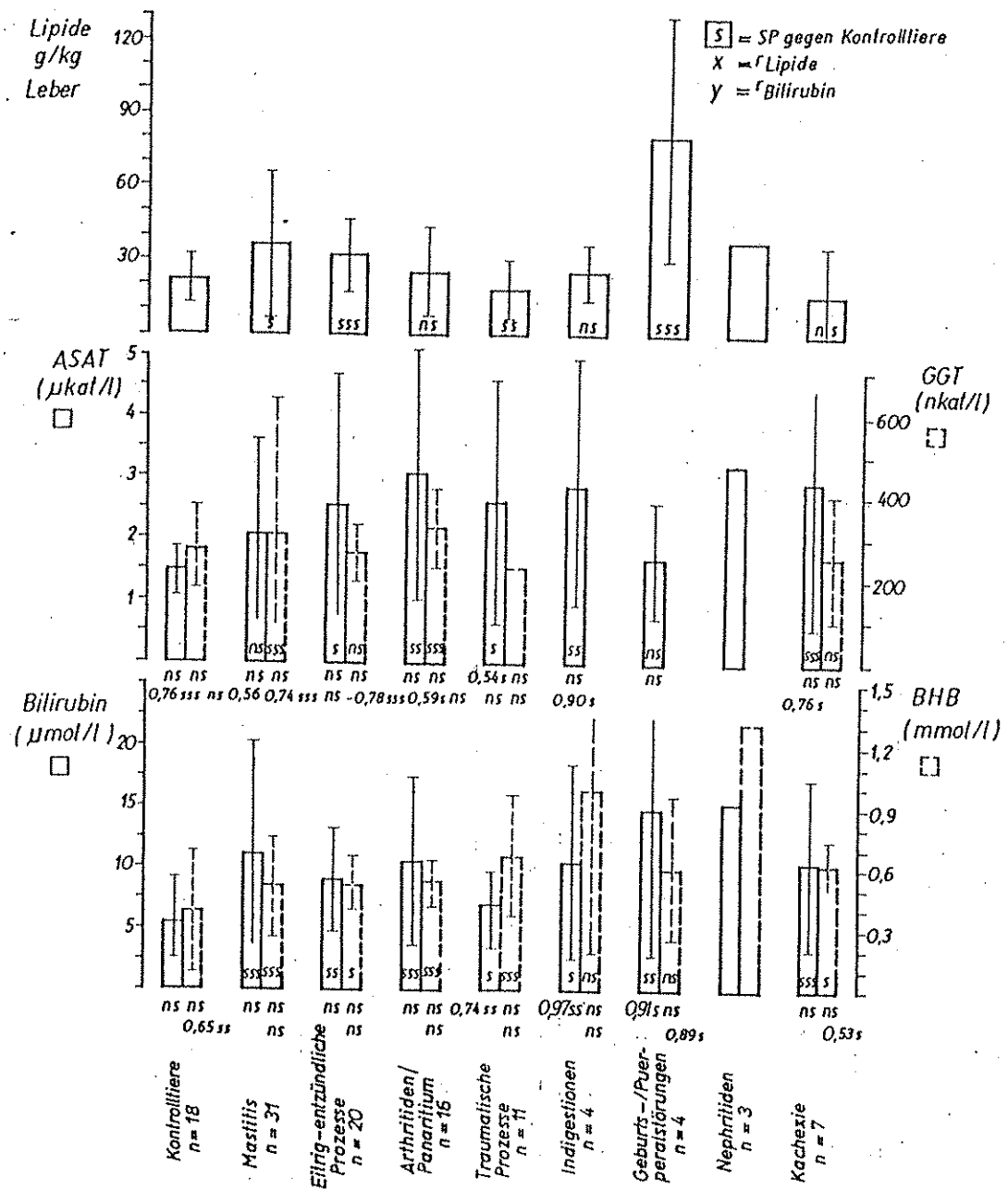


Abb. 7: Kriterien der Leberfunktion von Schlachtkühen eines SSB (B) in Leber und Blutplasma bei verschiedenen Krankheitsgruppen

Auch das BHB (Abb. 7) war in den meisten Gruppen signifikant erhöht und korrelierte zumeist mit dem Bilirubin. Das Untersuchungsmaterial an Mastbullen wies mäßig erhöhte ASAT- und GGT- Aktivitäten (Arthritiden) beiseit unveränderten Konzentrationen aus (Tab. 6).

Tab. 6: Kriterien der Leberfunktion bei not- und krankgeschlachteten Mastbullen (n = 22) eines SSB (B) bei verschiedenen Krankheiten

	ASAT (nkat/l)	GGT (nkat/l)	Bili- rubin (μ mol/l)	BHB (mmol/l)	Lipide (g/kg Leber)
Arthritiden \bar{x}	1616	225	5,6	0,27	14,5
(n = 8) \pm s	556	137	3,7	0,17	9,8
r Lipide	0,14	- 0,27 (e)	ns	0,30 (e)	-
r Bilirubin	ns	- 0,12	-	- 0,30	ns
Pneumonien \bar{x}	1158	163	5,6	0,35	18,3
(n = 12) \pm s	205	110	2,9	0,29	9,3
r Lipide	0,58	- 0,38	- 0,16	0,82	-
r Bilirubin	ns	ns	-	- 0,37 (e)	- 0,16
Frakturen					
(n = 2) \bar{x}	950	142	5,3	0,27	20,8

2.3. Diskussion

Bei der Bewertung der durchgeführten Erhebungen zum Vorkommen von Lebererkrankungen sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Aus methodischer Sicht kann letztendlich nur die unmittelbare Untersuchung der Leber selbst Auskunft über krankhafte Prozesse dieses Organes geben (GRÖHN et al., 1986). Von den indirekten Parametern ist in jüngerer Zeit die diesbezügliche Wertigkeit der in den Erhebungen vorrangig benutzten ASAT und des Bilirubins betont worden (REID u. COLLINS 1980, LOTHAMMER 1982, KARSAI u. SCHÄFER, 1983, GRÖHN et al. 1986).

Die in den zwei Milchproduktionsbetrieben peripartal durchgeführten Kontrollen ergaben a.p. noch keine vermehrten Lipidablagerungen in der Leber, 1 bzw. 2 W. p.p. aber bei 50 % bzw. 27 % der Kühe Werte über 100 g/kg. Im Bestand B lag eine stärkere Leberverfettung vor, als sie z.B. REID (1980) bei 66 % von 151 untersuchten Kühen 1 W. p.p. mit etwa 50 g/kg TG (15 - 32 % Fett, stereologisch bestimmt) fand. In ähnlicher Weise ist der Bestand B einzuordnen. Die außerdem in dieser Herde beobachteten klinischen Störungen berechtigen, von einem fat cow syndrome im Sinne von MORROW (1975) zu sprechen.

Mit der Leberverfettung gingen in den ersten 2 W. p.p. in Übereinstimmung mit der Literatur (LOTTHAMMER, 1982, KAUPPINEN 1983) besonders Veränderungen des Bilirubins sowie der ASAT parallel.

Das dem Komplex 2.2.2. "Leberkrankheiten bei Stoffwechselkontrollen" zugrunde liegende Material ist mit dem Betrieb A (2.2.1.) weitgehend vergleichbar. Wenn im Ergebnis von 125 Bestandsuntersuchungen á 10 Kühe in 50,4 % der Fälle anhand des Bilirubins die Bestandseinstufung "nicht physiologisch" erfolgte, so heißt dies bei Berücksichtigung der Veränderungen innerhalb der Prüfgruppen (Abb. 2A), daß unter 1250 Kühen im Zeitraum 2 bis 8 W. p.p. 296 (23,7 %) der Kühe mit Bilirubinkonzentrationen $> 5,3 \mu\text{mol/l}$ waren. Bei BHB $> 0,63 \text{ mmol/l}$ wurden 451 Kühe (36,1 %) unter 1250 und bei der ASAT 97 (12,1 %) unter 800 Kühen mit Aktivitäten $> 1200 \text{ nkat/l}$ ermittelt, abweichende Bestandseinstufungen betrugen 61,6 % bzw. 22,7 %. Somit differieren die als "pathologisch" auf der Basis des in der TGL 34313 ausgewiesenen Verfahrens eingestuften Bestände gegenüber dem Anteil einzelner Werte oberhalb der Toleranzgrenzen um ca. 100 %.

Sowohl aus Bestandseinstufungen wie auch Einzeltierbewertung ergibt sich dieselbe Reihenfolge abweichender Befunde: BHB 61,6 bzw. 36,1 %, Bilirubin 50,4 bzw. 23,7 % und schließlich ASAT 22,7 bzw. 12,1 %.

Damit wird prinzipiell der hohe Stellenwert ketotischer Stoffwechselbelastungen, wie er von vielen Autoren (z.B. ROSSOW 1965, DIRKSEN u. FISCHER 1967, KRONFELD 1971, SMIRNOV 1975, SCHÄFER 1976, BAIRD 1977, GORANOV 1982, HIBBIT 1982, HOVE u. HALSE 1982) ausgewiesen ist, unterstrichen. Gegenüber den Ergebnissen aus Stoffwechselkontrollen anderer Länder (Tab. 2) liegen die von uns mit Hinweisen auf Leberschäden ermittelten höher. Für das häufige Vorkommen von Leberschädigungen (Verfettung) bei Ketosen sprechen die Bilirubin- und ASAT-Veränderungen. Die Unterschiede der prozentualen Abweichungen (23,7 % : 12,1 %) deuten auf entsprechend abgestufte Schweregrade der Leberveränderungen.

In prinzipieller Übereinstimmung zum Vorkommen von BHB-, Bilirubin- und ASAT-Abweichungen stehen auch diejenigen innerhalb der Prüfgruppe. Während sich BHB-Konzentrationen oberhalb der Toleranzgrenze (Abb. 2A) annähernd gleichmäßig auf die Tiere der Prüfgruppen (1x, 2x ... 10 x) verteilen, ist bei Bilirubin eine Konzentration auf 1 und 2, - seltener mehr Tiere einer Gruppe zu beobachten. Auch die ASAT-Grenzwertüberschreitungen konzentrieren sich zu 75 % auf 1 und 2 Tiere einer Gruppe. Das läßt den Schluß zu, daß die Mehrzahl der Tiere die Belastungen p.p. kompensieren, bei einzelnen aber die Grenze der Belastbarkeit überschritten wird. Erhebliche Stoffwechseleinflüsse ergeben sich im Jahresverlauf aus der unterschiedlichen Futterzusammensetzung und -qualität. So werden immer wieder als besondere Belastungsfaktoren mangelnder Energiegehalt und Qualitätsmängel in der späten Winterfütterung, Proteinüberschuß in der beginnenden Grünfütterperiode, schlechte Grasqualität, erneute Proteinübersversorgung (Zwischenfrüchte und Brassicaceae) sowie Schadstoffbelastung (z.B. Nitrat/Nitrit, Oxalate, Saponine, Schmutz) in der Herbstfütterung genannt (MARKIEWICZ et al. 1982, SCHOLZ 1984, STÖCKEL et al. 1987, WEMHEUR 1987).

Die in Abb. 2B dargestellten Ergebnisse zum jahreszeitlichen Verhalten von Bilirubin und BHB bei den Stoffwechselkontrollen zeigen anhand Bilirubin^s eine signifikante Häufung pathologischer Bestandseinstufungen mit 70 % im Mai gegenüber 41 - 53 % im September, Dezember und Februar. Dieses läßt sich ebenso wie die BHB-Resultate im Februar und September mit den o.g. jahreszeitlichen Fütterungseinflüssen erklären. So löst relative oder absolute Eiweißübersorgung eine ganze Reaktionskette (im Pansen: NH_3 - und pH-Wert-, C_{4n} -Anstieg, intermediär: Harnstoff-Ketonkörper-, Glutamin-Anstieg, Ca-, Mg-, Gluconogenese-Abnahme; klinisch u.a. verminderte Leistung, - Fertilität, - Resistenz, Ketose, Hypomagnesämie, Tympanie, Alkalosen, ZNS-Störungen) aus, die direkt oder indirekt schädigend auf die Leber wirkt (ROSSOW 1980, SCHOLZ 1984). Die genannten Fütterungseinflüsse kommen auch in den Beziehungen von Bilirubin und BHB zu anderen Kriterien zum Ausdruck (Abb. 3 - 5). Aus Abb. 5 ist ersichtlich, daß ein weiter werdendes Protein-Energie-Verhältnis in der Fütterung von steigenden Bilirubinkonzentrationen begleitet wird. Diese Beziehung findet in dem für diesen Stichprobenumfang beachtenswert hohen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,58$ seinen Ausdruck. Einzuräumen ist, daß in dieser Beziehung nicht nur die Folgen erhöhter Stoffwechselbelastung durch NH_3 -Entgiftung eingehen (BHB korreliert nicht signifikant mit dem PEQ), sondern weitere Faktoren, wie z.T. bei hohem PEQ anzutreffende schlechtere Futterqualität, zusätzlich leberbelastend wirken. Obwohl unter den gegenwärtigen Fütterungsbedingungen quantitativ azidotische Belastungen weniger häufig vorkommen (16,7 % der Bestandseinstufungen), scheinen sie qualitativ als leberbelastende Faktoren eine dominierende Rolle zu spielen.

Bedingt repräsentativ (seuchenhygienische Aspekte) für das Auftreten internistischer Krankheiten insgesamt und damit verbundener Leberschäden ist das Patientengut der Medizinischen Tierklinik. In der von PRIBOTH et al. (1965) ange-

fertigten 6-jährigen Analyse betrugen unter 844 Patienten u.a. 17,3 % Indigestionen, 9,5 % hämolytische Anämien, 7,6 % Intoxikationen und 5,9 % Ketosen. 50,1 % entfielen auf primäre Infektionskrankheiten, Erkrankungen des Atmungsapparates, Parasitosen sowie nichtinfektiöse Krankheiten. Das Patientengut der letzten 10 Jahre (1978 - 1987) weist deutliche Verschiebungen auf. Der Anteil Indigestionen stieg auf 39,6 %, der der hämolytischen Anämien ging auf 1,2 % zurück. Ketosen und Intoxikationen blieben anteilig annähernd gleich. In Übereinstimmung mit ROSSOW (1965) (64 %) wurde bei der Ketose überwiegend (73 % aller untersuchten Patienten) eine schwerere Leberschädigung gefunden. Die von ROSSOW (1965) zu 20 % gefundenen Leberveränderungen bei Indigestionen liegen im eigenen Untersuchungsgut zu 11 bzw. 32 % vor. Die von uns bei Peritonitiden, Enteritiden sowie Mastitiden/Metritiden beobachteten Leberveränderungen entsprechen dem von ROSSOW (1965) mit 20 % klinisch relevanter Störungen angegebenen Bereich.

Auch gegenüber RITTENBACH u. WUJANZ (1969), die 1958 - 1967 400 Leberbiopate von ausgewählten Rindern untersuchten, kommen die veränderten Krankheitsschwerpunkte in vorliegender Untersuchung zum Ausdruck, indem heute hämolytische Anämien fast nicht mehr vorkommen, dafür Indigestionen sowie Infektions- und Allgemeinerkrankungen stärker vertreten sind. Not-, Krank- und Selektionsschlachtungen widerspiegeln das Morbiditätsgeschehen im jeweiligen Einzugsgebiet. Gegenüber Sektionsstatistiken besitzen sie einen stärkeren klinischen Bezug, weisen aber auch zu unmittelbaren klinischen Analysen Besonderheiten auf, da sie den therapieunwürdigen bzw. -resistenten Teil klinischer Erkrankungen repräsentieren. So stehen z.B. den 27 % und 56 % Kühen p.p. mit Leberlipidkonzentrationen > 100 g/kg in den Beständen A bzw. B im Untersuchungsmaterial des SSB - A nur 2 solche von 101 untersuchten Kühen gegenüber, obwohl bei diesen makroskopisch zu 45 % Leberveränderungen festgestellt wurden. Diesen makroskopisch

veränderten Lebern lagen hauptsächlich Krankheiten mit Endotoxinwirkungen (Pneumonien, eitrig-entzündliche Veränderungen, Mastitiden und Metritiden) zugrunde. Außerdem zeigte sich eine gewisse Konzentration auf Störungen nach dem Partus (Geburts- und Puerperalstörungen, Mastitiden), wo eine stärkere Lipolyse in Rechnung zu stellen ist.

Zu den genannten Krankheitsgruppen mit regelmäßigen und ausgeprägten Leberstörungen ist die Leukose hinzuzurechnen. Die bei Traumen (Frakturen) vorhandenen hohen ASAT-Aktivitäten sind durch die starke Anreicherung dieses Enzymes in der Muskulatur bedingt (GERBER 1975).

Den makroskopisch und klinisch chemisch feststellbaren Veränderungen steht mit 55 % als häufigstes histologisches Substrat die Leberverfettung unterschiedlicher Ausprägung gegenüber. Sie wird offensichtlich vorzugsweise bei solchen Erkrankungen gefunden, und auch durch die chemisch ermittelten Lipidkonzentrationen bestätigt, bei denen sich die Tiere in einem guten Ernährungszustand befinden (peripartaler Zeitraum). Die Beziehungen zum FMS im weitesten Sinne (KARSAI u. GAAL 1980, SCHÄFER et al. 1988) sind naheliegend. Auf zusätzliche endotoxische Schädigungen weisen die gleichfalls bei Geburts- und Puerperalstörungen relativ häufig gefundenen degenerativen Veränderungen hin.

Die hier beschriebenen histologischen Befunde stehen in prinzipieller Übereinstimmung mit den Ergebnissen von RITTENBACH u. WUJANZ (1969) sowie JOHANNSEN (1983).

Dem Untersuchungsmaterial von RITTENBACH u. WUJANZ (1969) lag aber ein deutlich anderes Krankheitsspektrum zugrunde, bei dem die insgesamt zu 73 % gefundenen Leberverfettungen überwiegend auf lipolytische Prozesse zurückgeführt werden können (z.B. Ketose und Indigestionen).

Wenn HOEPFNER (1976) bei 55 % der von ihm untersuchten Schlachtkühe ($n = 51$) histologisch mittel- bis hochgradige Leberschädigungen fand, so besteht mit 56,9 % im vorliegenden Material (einzelne oder kombinierte ++ und +++ Reaktionen) Identität. Auch JOHANNSEN (1983) bezifferte das Vorliegen parenchymatöser Leberschäden bei not- und krankgeschlachteten Rindern mit 58,1 % in diesem Bereich.

Im Untersuchungsmaterial des SSB - B fallen gegenüber dem SSB - A die hochsignifikant erhöhten Leberlipidkonzentrationen im Komplex Geburts- und Puerperalstörungen auf. Sie heben sich mit $\bar{x} = 77,9 \text{ g/kg}$ deutlich von den Lipidkonzentrationen bei anderen Krankheiten und den Kontrolltieren ab, entsprechen andererseits aber weitgehend den Mengen, die auch bei gesunden Tieren im postpartalen Zeitraum gefunden werden (Abb. 23/26).

Das Bilirubin im Material des SSB - B entspricht bei Kontrolltieren wie auch bei den Krankheitsgruppen den Erwartungen. Aus analytischer Sicht ist herauszustellen, daß die Methode A des AB der DDR für Rinder nicht repräsentative Ergebnisse liefert. Die nach Methode B des AB der DDR (JENDRASSIK u. GROF 1938) im Material des SSB - B ermittelten Konzentrationen liegen im Mittel bei allen Krankheiten signifikant über denen der Kontrolltiere. Analog der Leberlipide wurden die höchsten Konzentrationen bei Geburts- und Puerperalstörungen sowie Mastitiden bestimmt ($r = 0,91 \text{ s}$), d.h., als ein vorrangiger Ursachenkomplex erscheinen wieder die Veränderungen im peripartalen Zeitraum (HARASZTI et al. 1980c, 1982, HIGGINS u. ANDERSON 1983, MARKUSFELD 1985, CHILLIARD 1987). Weniger im Leberfettgehalt, aber ausgeprägt bei den Parametern ASAT und Bilirubin kommt eine leberschädigende Wirkung auch bei Gliedmaßenkrankungen, Indigestionen sowie Nephritiden zum Ausdruck, - bei letzteren zwei von hohen BHB-Konzentrationen (Ketose) begleitet.

Insgesamt weisen die Erhebungen in den SSB A und B als Gemeinsamkeiten Leberschäden vor allem als Verfettung (histologisch und chemisch beurteilt) bei Mastitiden sowie Geburts- und Puerperalstörungen aus. Starke Leberveränderungen treten auch bei eitrig-entzündlichen Prozessen inklusive Gliedmaßenkrankungen, Nephritiden, Pneumonien und Leukose (SSB - A) sowie Indigestionen (SSB - B) auf. Histologisch sind weiterhin Leberalterationen als degenerative und entzündliche Veränderungen vorrangig bei Leukose, Nephritiden, Pneumonien sowie eitrig-entzündlichen Prozessen zu beobachten. Fasciolose und Leberzirrhose waren mit 3 Fällen im Untersuchungsgut wenig vertreten. Die Differenzen zwischen den Ergebnissen aus SSB - A und B sind mit dem unterschiedlichen Charakter der Einzugsbereiche (SSB - A: konventionelle Milchviehhaltung, SSB - B: MVA mit Nachnutzungseinheiten) erklärlich. Die untersuchten klinisch-chemischen Kriterien bei 23 Mastbullen (Tab. 8) mit Arthritiden, Pneumonien und Frakturen lassen nur eine geringe bzw. keine Leberbeteiligung erkennen. Dies entspricht den Befunden von JOHANNSEN (1983), der bei 79 not- und krankgeschlachteten Mastrindern keine degenerativen Leberveränderungen und gegenüber Kühen 2/3 weniger Leberverfettungen beschrieb.

2.4. Schlußfolgerungen

- Erhebungen an zwei Sanitätsschlachtbetrieben bestätigen, daß Leberkrankheiten bei Rindern fast ausschließlich sekundärer Natur sind. Unter den Leberalterationen überwiegen histologisch eindeutig Fettablagerungen; relativ häufig treten auch entzündliche Veränderungen auf; Leberdegenerationen sind hingegen selten.

- Verlaufsuntersuchungen im peripartalen Zeitraum an 40 Milchkühen in zwei Betrieben mit Jahresmilchleistungen von 4500 (A) und 5350 kg FCM (B) ergaben stärkere Leberverfettungen ($> 100 \text{ g/kg}$) zu 27 % und 56 % 2 bzw. 1 und 4 W. p.p.
- Aktivitäts- bzw. Konzentrationserhöhungen der ASAT und des Bilirubins traten mit dem Maximum 1 W. p.p. bis zu 41 % bzw. 56 % auf. Veränderungen des BHB gipfelten hingegen 2 und 4 W. p.p. In Gruppe B waren schon 1 W. a.p. zwischen 11 % bis 33 % Veränderungen der genannten Parameter feststellbar.
- Innerhalb eines 5-jährigen Beobachtungszeitraumes wurden bei Milchkühen 2 bis 8 W. p.p. bei 125 Bestandsuntersuchungen lt. TGL 34313 bei 50,4 % anhand Bilirubin, bei 22,7 % anhand der ASAT und bei 61,6 % nach dem BHB pathologische Gruppeneinstufungen vorgenommen. Die Toleranzgrenzen wurden bei Bilirubin ($> 5,3 \text{ } \mu\text{mol/l}$) von 23,7 %, bei der ASAT ($> 1200 \text{ nkat/l}$) von 12,1 % sowie bei BHB ($> 0,63 \text{ mmol/l}$) bei 36,1 % der untersuchten Kühe überschritten (Die in der TGL 34313 nicht ausgewiesenen o.g. Toleranzgrenzen für Bilirubin und BHB wurden aus dem Untersuchungsgut gesunder Kühe errechnet; als Kontrollgrenzen wurden $4,6 \text{ } \mu\text{mol/l}$ bzw. $0,53 \text{ mmol/l}$ bestimmt.).
- Die Analyse innerhalb der Prüfgruppen bei den Bestandserhebungen zeigte für Bilirubin eine Häufung pathologischer Werte bei 1 und 2 Tieren (45 %), dgl. für die ASAT (62 %). Beim BHB traten pathologische Befunde hingegen gleichmäßig verteilt auf.
- Im Jahresgang trat eine deutliche Häufung pathologischer Bestandseinstufungen anhand Bilirubin im Mai auf (70 % gegenüber 41 - 53 % im September, Dezember und Februar). Gipfel für das BHB stellten Februar und September dar, d.h. ätiologisch wirken für die Hyperbilirubinämie neben der Ketose weitere Faktoren.

- Auf kausale Beziehungen zur Hyperbilirubinämie lassen statistisch gesicherte Kopplungen mit niedrigen NSBA und Pa sowie hohen Harnstoffkonzentrationen und PEQ schließen.

- Im Patientengut der Medizinischen Klinik, Leipzig, war in den letzten Jahren gegenüber früheren Analysen eine Änderung der diagnostizierten Krankheiten (Rückgang hämolytischer Anämien, Zunahme der Indigestionen) zu verzeichnen. Schwerere Schäden der Leber kamen bei Ketose in 73 %, bei Indigestionen in 32 %, bei Infektions- und Allgemeinerkrankungen (bes. Peritonitiden, Pneumonien und Leukose) in 31 % sowie bei Enteritiden, Mastitiden und Metritiden in 20 - 25 % der untersuchten Fälle vor.

- Unter 595 erfaßten not- und krankgeschlachteten Kühen eines Sanitätsschlachtbetriebes (SSB - A) waren 45 % mit makroskopischen Leberveränderungen, davon 6 % mit hochgradigen. Sie wurden besonders bei Pneumonien (71 %, eitrig-entzündlichen Veränderungen (65 %), Geburts- und Puerperalstörungen (60 %) sowie Mastitiden festgestellt.

- Histologisch dominierte unter 101 Proben von makroskopisch veränderten Lebern mit 55 % die Leberverfettung, gefolgt von 29 % reaktiv-entzündlichen Prozessen sowie 16 % Leberdegeneration. Dem hohen Anteil histologischer Leberverfettungen steht ein chemisch ermittelter Lipidgehalt von $\bar{x} = 30,1 \pm 23$ g/kg gegenüber. Nur 8 Proben wiesen eine Lipidkonzentration von über 60 g/kg, darunter zwei von über 100 g/kg auf.

- Histologisch nachweisbare Leberverfettungen kamen vor allem bei Mastitiden (68 %), eitrig-entzündlichen Prozessen (67 %) sowie Geburts- und Puerperalstörungen (60 %) vor, degenerative Veränderungen bei Leukose (36 %), Geburts- und Puerperalstörungen (19 %) sowie reaktiv-entzündliche Prozesse bei Pneumonien (40 %), Nephritiden (36 %) und eitrig-entzündlichen Prozessen (35 %).

- Weniger im Material des SSB- A, als vielmehr im Proben-
gut des SSB - B waren chemisch starke Leberfetteinlage-
rungen besonders bei Geburts- und Puerperalstörungen, aber
auch bei Mastitiden, eitrig-entzündlichen Prozessen und
Nephritiden feststellbar. Sie wurden von Aktivitätserhöhun-
gen der ASAT und GGT sowie Konzentrationsanstiegen des
Bilirubins begleitet.
- Im Krankheitsspektrum beider SSB bestanden Unterschiede
(Leukose, Indigestionen), aber auch im Verhalten klinisch-
chemischer Parameter (Leberlipide, BHB), deren Ursachen
in der Struktur der Einzugsbereiche zu suchen sind.
- Bei not- und krankgeschlachteten Mastbullen (SSB - B)
wurden klinisch-chemisch keine oder nur geringfügige Leber-
veränderungen ermittelt.
- Mit sekundären Leberschäden ist bei Milchkühen besonders
bei der Ketose, bei Indigestionen, Mastitiden, Geburts- und
Puerperalstörungen, eitrig-entzündlichen Prozessen, Nephri-
tiden, Pneumonien sowie Leukose zu rechnen. Sie konzentrie-
ren sich im Laktationsverlauf auf den peripartalen Zeitraum,
- im Jahresgang auf das ausgehende Frühjahr und den beginnen-
den Herbst.

3. Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese von Leberschäden beim Rind

Die auf S. 4 zitierte Übersicht nach ROSSOW (1984) über
Lebererkrankungen bei Wiederkäuern beinhaltet eine Reihe
nach ätiologischen Gesichtspunkten in vier Gruppen zusammen-
gefaßte Krankheiten. Auch die von JOHANNSEN (1983) beschrie-
benen Hauptschädigungsmechanismen für das Entstehen von
Leberkrankheiten beinhalten gleichartige ätiologische Grund-
faktoren. HAPKE (1981) hebt als primär hepatotoxische Sub-
stanzen exotoxische (Inhaltsstoffe und Abbauprodukte des
Futters, Arzneimittel und Schadstoffe über der Umgebung der

Tiere) und endotoxische (Stoffe bei Darmerkrankungen und nach Malabsorption, Zerfallsprodukte des Körpergewebes, Stoffe, die bei Urämie auftreten) Stoffe hervor.

KARSAI u. SCHÄFER (1984) sehen als Ursachen für die Schädigung der Leber bei Kühen Ernährungs-, Futter- und Fütterungsfehler an. Darunter heben sie die Fütterung qualitätsgeminderter Silagen, die energetische Überversorgung in der Trockenstehperiode, Fehler in der Rationsgestaltung, aber auch sekundär die Futteraufnahme beeinträchtigende Krankheiten hervor. Der Literatur wie auch den unter 2. beschriebenen Erhebungen ist als häufigste Leberveränderung beim Rind die Fettinfiltration zu entnehmen, die u.a. nach REID et al. (1979) sowie GAAL (1983) in unmittelbarer Beziehung zum FFS-Spiegel des Blutes steht. Jüngere Berichte sehen auch das Bilirubin unmittelbar abhängig von der FFS-Konzentration (NAYLOR et al. 1980). Die nachfolgenden Untersuchungen konzentrieren sich deshalb schwerpunktmäßig auf die Fragestellung nach Ursachen für die Konzentrationssteigerungen der Leberlipide und der FFS. Sie beinhalten die Komplexe - Buttersäurebelastung bei Rindern, - energetisch differenzierte Fütterung von Kühen peripartal, völliger Futterentzug bei Wiederkäuern sowie Adrenalineinfluß.

3.1. Subakute Buttersäurebelastung bei Rindern

3.1.1. Literaturübersicht

Die Fettakkumulation in der Leber wird zu den regelmäßigen Begleiterscheinungen einer Ketose gezählt.

Dies gilt für die spontane Ketose als unbestritten, für die alimentäre Form hingegen finden sich selbst in systematischen Bestands- (DIRKSEN u. FISCHER 1967, GLAWISCHNIG 1969, FILAR 1982) wie auch experimentellen Untersuchungen (FILAR 1979, SCHLERKA u. FILAR 1981) darüber keine konkreten Angaben.

Allerdings gibt es zahlreiche Hinweise über leberschädigende Auswirkungen der Aufnahme stark buttersäurehaltiger, fehlgegoner Silagen (ADLER et al. 1958, PEHRSON u. WALLIN 1966, GLAWISCHNIG 1969, SMIRNOV 1975, FICHTNER et al. 1977, KARSAI u. SCHÄFER 1984, ANDERSON u. LUNDSTRÖM 1985).

Aus volkswirtschaftlicher Sicht besitzt dieser Fragekomplex erhebliche Relevanz. Der BS-Gehalt in Silagen kann 1 bis 4 % erreichen. Oral aufgenommene bzw. experimentell intraruminal infundierte BS wird im Pansen bis zu 10 % zu Laktat und Azetat bei ansteigendem Gesamtfettsäuregehalt umgesetzt (SIMENSEN et al. 1963, KAUFFOLD 1974), der überwiegende Teil (33 bis 100 %) wird aber aus dem Pansen resorbiert und durch die Pansenmukosa zu β -OH-Butyrat umgewandelt (WEIGAND et al. 1972, KAUFFOLD 1974).

Unter den niedrigen Fettsäuren wird die BS am schnellsten aus dem Pansen resorbiert, - und dies wiederum bei niedrigem pH-Wert (WEIGAND 1972). Vermehrte BS-zufuhr bewirkt eine Proliferation und erhöhte Leistungspotenz der Pansenschleimhaut nach spätestens einer Woche, aber auch eine Keratinisierung (SANDER et al. 1959, KAUFFOLD et al. 1977, GALFI et al. 1983, DIRKSEN et al. 1984).

Verschiedene Autoren weisen auf eine glucoplastische Wirkung der BS hin. SIMENSEN et al. (1963) sehen die glucogene bzw. lipogene Wirkung in Abhängigkeit vom gebildeten Anteil Propionat bzw. Azetat.

Auch bei der experimentellen i.r. BS-gabe beschreibt die Mehrzahl der Autoren die für die Ketose typische Hypoglykämie (CLARK u. MALAN 1956, KRONFELD et al. 1959, SCHLERKA u. FILAR 1981, EULITZ-MEDER 1984). Über Veränderungen von Leberspeicherstoffen unter BS-applikation berichteten lediglich APETJONOKA u. BRUVERIS (1977).

Zielstellung vorliegender Untersuchungen war es vor allem, die Auswirkungen einer mehrwöchigen BS-Belastung auf den Gesundheitszustand und das Verhalten von Parametern des Kohlenhydrat-Fettstoffwechsels sowie der Leberfunktion bei Rindern zu prüfen. Da in der Praxis qualitätsgeminderte Futtermittel vorzugsweise an Jungrinder verfüttert werden, wurden in die Untersuchungen neben Kühen auch Jungmast- und Mastbullen einbezogen.

3.1.2. Eigene Untersuchungen

3.1.2.1. Material und Methodik

Tab. 7 gibt eine Übersicht über die Versuchsanordnung

Tab. 7: Versuchsanordnung - Subakute BS-Belastung bei Rindern

Versuchstiere	Kontroll-	BS (g/kg KM)			Na-Butyrat (g/kg KM)		Applikation
		0,5	1,0	2,0	1,0	2,0	
Jungmastbullen 4 Monate alt	4	4	4	-	-	-	7.00 - 9.00 13.30 - 15.30 Fistel
Mastbullen 11 Monate alt	7	-	7	-	-	-	7.00 - 9.00 13.30 - 15.30 Katheter
Milchkühe 4 - 5 Jahre alt	5	-	6	2	5	2	7.00 - 9.00 13.30 - 15.30 Katheter

Schwarzbunten Milchrindern unterschiedlichen Alters und Nutzungsrichtungen wurde über Pansenfistel oder -katheter drei Wochen BS in den Gesamtdosen 0,5 g, 1,0 g pro kg KM sowie Na-Butyrat in der Dosierung 1,0 g pro kg KM und Tag zweimal täglich während der Fütterungszeiten innerhalb von jeweils zwei Stunden appliziert. Zur besseren Adaptation der Rinder an die Belastung wurde innerhalb der ersten fünf Versuchstage schrittweise die BS-menge auf die o.g. tägliche Gesamtdosis gesteigert. Bei insgesamt vier Kühen wurde unmittelbar nach der dreiwöchigen BS- bzw. Na-B-Belastung mit 1,0 g/kg die Dosis auf 2,0 g/kg KM innerhalb einer Woche erhöht. Neben Blut und Harn wurden Pansensaft- zweimal wöchentlich um 11.00 Uhr sowie Leberproben am Versuchsbeginn und -ende entnommen.

Im Interesse einer, bei dem notwendigen hohen methodischen Aufwand möglichst komplexen Aussage wurden in das Untersuchungsspektrum über Kriterien zur Leberfunktion hinausgehende Parameter aufgenommen, die systematisch oder stichprobenartig untersucht und von SCHÄFER u. FÜRLI (1987) als Forschungsleistung abgeschlossen wurden.

Dazu gehörten:

- Untersuchungen zur Verdauungs-, speziell Pansenfunktion
- Untersuchungen zum Säure-Basen-Haushalt
- Untersuchungen zum Eiweißstoffwechsel
- Untersuchungen ausgewählter Hormone
- Untersuchungen zum Mineralstoff- und Knochenstoffwechsel

Nachfolgend wird eine selektive Ergebnisdarstellung zu Aussagen über die Leberfunktion vorgenommen.

3.1.2.2. Ergebnisse subakuter Buttersäurebelastung bei Rindern

3.1.2.2.1. Einfluß subakuter BS-Belastung auf das klinische Verhalten

Die Reaktionen der Versuchstiere variierten deutlich in Abhängigkeit vom Alter der Rinder sowie von der Buttersäuredosis. Die Körpertemperatur, Puls- und Atemfrequenzen bewegten sich bei allen Altersgruppen im physiologischen Bereich.

Jungmastbullen zeigten dosisabhängig die ausgeprägtesten klinischen Störungen in Form von zeitweiligen Indigestions- und Kolikerscheinungen (Rückgang bis zeitweiliges Sistieren der Futteraufnahme, zeitweilige Einschränkung des Wiederkauens sowie dünnbreiiger Kot). In der 0,5 g BS-Gruppe stagnierte die Körpermasseentwicklung, in der 1,0 g BS-Gruppe war sie sogar rückläufig.

Klinische Störungen wurden bei Mastbullen erst gegen Versuchsende sichtbar (Rückgang der Futteraufnahme um ca. 20 %, z.T. leichte Unruhe, signifikante Reduzierung der Pansenbewegungen). Der Kot hatte immer eine physiologische Beschaffenheit. Gegenüber der KG nahm die VG um 35 % weniger zu.

Die BS-Belastung (1,0 g/kg KM) hatte bei den Kühen nur geringe klinische Abweichungen zur Folge. Auffälligste waren ein Rück-

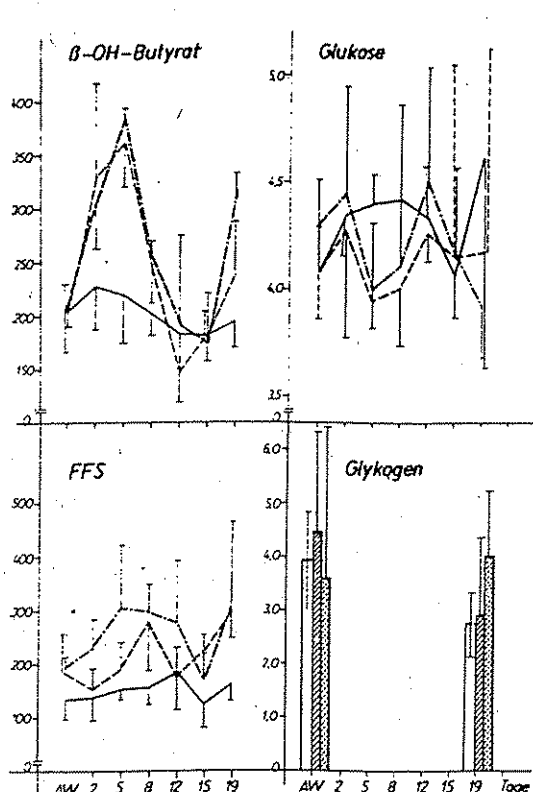
gang der Milchleistung um ca. 50 % sowie eine zeitweilig um ca. 20 % eingeschränkte Futteraufnahme. Es trat eine Gewichtszunahme um $\bar{x} = 6,4$ kg ein. Na-Butyrat-Applikationen führten zu stärkeren klinischen Störungen: leichte Indigestionserscheinungen, Diarrhoe, Herzarrhythmien und Muskelzittern.

Der Pansensaft zeigte bei allen VG unwesentliche, nicht verallgemeinerungswürdige Veränderungen. Dies betrifft sowohl pH-Wert, Farbe und Geruch wie auch Infusoriengehalt. Lediglich unter NaB stellten sich stärkere Abweichungen ein. So betrug der pH-Wert bis zu $\bar{x} = 7,6$. Außerdem hatten 50 % der Pansensaftproben einen faden Geruch und 2/3 grünbraunmilchige Farbe.

Die weitere Steigerung der Buttersäure- und Na-Butyratdosis auf 2,0 g/kg KM provozierte stärkere klinische Störungen. Sie äußerten sich unter BS hauptsächlich als gesteigerte Atem- und Pulsfrequenz, Rückgang der Futteraufnahme, Reduzierung der Milchleistung und Muskelzittern, unter Na-Butyrat als gleichfalls erhöhte Atem- und Pulsfrequenz, Muskelzittern, wässriger Durchfall sowie Milchrückgang.

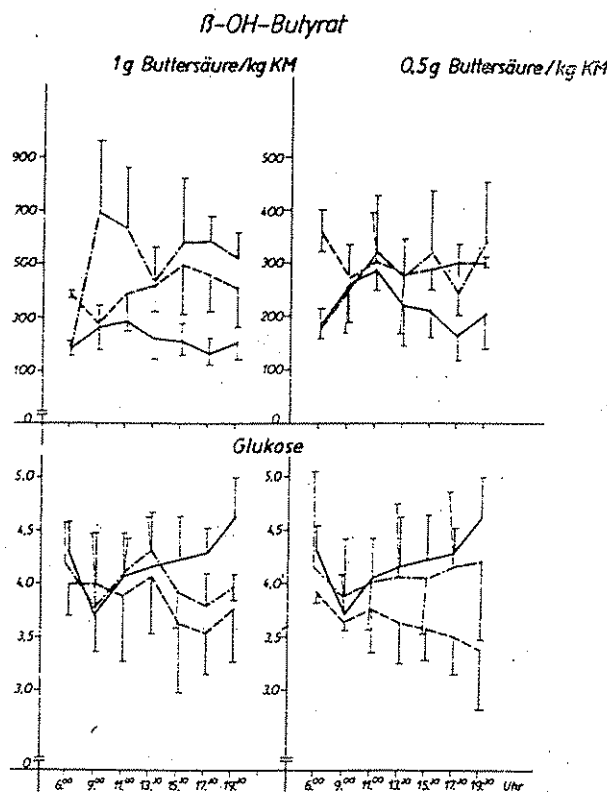
3.1.2.2.2. Einfluß subakuter Buttersäurebelastung auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sowie die Leberfunktion

Die deutlichsten klinischen Störungen wurden bei den Jungmastbullen (JMB) auch von entsprechenden metabolischen Veränderungen begleitet. Bei den Dosierungen 0,5 g und 1,0 g BS/kg KM entwickelten sich sinusförmige, signifikante Veränderungen der BHB-Basiswerte (Abb. 8), die eine Belastungs-, Kompensations- und erneute Belastungs- (Dekompensations-) Phase erkennen lassen. Im Versuchsverlauf (Abb. 9) (15. Versuchstag) stiegen die den BS-Infusionen folgenden BHB-Gipfel im Blut an.



Chronische Buttersäurebelastung bei Jungmastbullen:
 β -OH-Butyrat ($\mu\text{mol/l}$), Glukose (mmol/l), und FFS ($\mu\text{mol/l}$)
 im Plasma sowie Glykogen (g/kg) in der Leber.
 Kontrolliere: —, 0.5g Buttersäure/kg KM: ---, 1.0g Buttersäure/kg KM: . . .

Abb.: 8



Chronische Buttersäurebelastung bei Jungmastbullen:
 Tagesverlauf von β -OH-Butyrat ($\mu\text{mol/l}$) und Glukose
 (mmol/l) im Plasma.
 Kontrolliere (12.VT): —, Versuchstiere (5.VT.): ---,
 Versuchstiere (15.VT): . . .

Abb.: 9

Sie waren nachmittags höher als vormittags und tendierten bis gegen den subklinischen Bereich der Ketose.

Im Harn war der Reagnost-Azeton^R-Test morgens 15,5 Stunden nach BS-Infusion fast ausschließlich negativ. Nur gegen Versuchsende wurden einige schwach-positive Reaktionen beobachtet.

Die FFS-Basiswerte (Abb. 8) zeigten ein ähnliches Bild wie das BHB ($r = 0,67$), im Tagesverlauf (Abb. 10) waren aber eindeutig gegenläufige Verlaufskurven typisch (r bis $-0,93$). Die Glucose-Basiswerte (Abb. 8) zeigten gegen Ende der 1. Versuchswochen eine Hypoglycämie (s). Zum BHB waren die Beziehungen deutlich invers ($r = -0,51$). Im Tagesverlauf (Abb. 9) war dieses dosisabhängige gegensätzliche Verhalten noch stärker ausgeprägt ($r = -0,66$). Das Leberglycogen (Abb. 8) am Versuchsende unterschied sich nicht signifikant von dem am Versuchsbeginn.

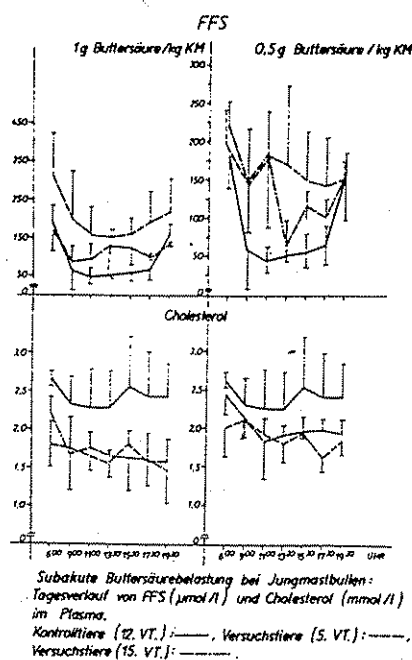


Abb.: 10

Bei den MB war dieselbe Dynamik der BHB-Basiswerte (Abb. 11) wie bei den JMB ($r = 0,9$) zu beobachten. Allerdings lag die Verlaufskurve der MB signifikant (s) höher. Die Maxima reichten bis in den Bereich der subklinischen Ketose hinein, im Tagesverlauf sogar bis gegen den klinischen ($\bar{x} = 2 \text{ mmol/l}$).

Im Harn konnten 15,5 Stunden nach BS-Infusionen nie positive Reagnost-Azeton^R-Befunde ermittelt werden. Mit $r = 0,96$ lagen zwischen den Basiswerten des BHB und der FFS gleiche Verhältnisse wie bei den JMB vor. Ähnliches gilt aber nicht für den Tagesverlauf ($r = 0,67$). Auch die Glucose-Basiswerte zeigten mit der steigenden

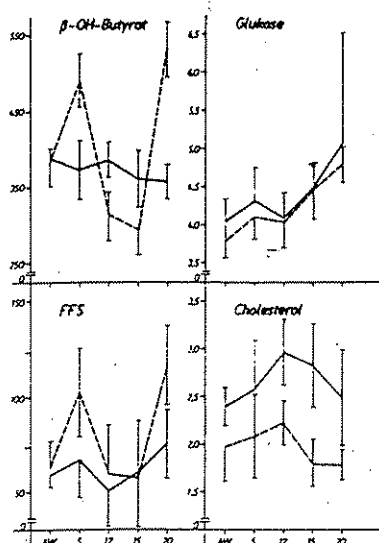
Konzentration im Versuchsverlauf ein anderes Verhalten ($r = 0,35$) (Abb. 11). Im Tagesverlauf bestanden aber die bekannten inversen Beziehungen zwischen Glucose und BHB ($r = -0,77$ bzw. $-0,89$) (Abb. 12). Gegenüber der KG mit $26,1 \text{ g/kg}$ war das Leberglycogen mit $16,1 \text{ g/kg}$ in der VG nach 3-wöchiger BS-Belastung um 34 % (ns) gesenkt (Tab. 8).

Tab. 8: Lipid- und Glycogenkonzentration in der Leber (g/kg) sowie Lipid-Glycogen-Quotient (LGQ) am 20. Versuchstag bei Mastbullen.

	n	Lipide		Glycogen		LGQ
		\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	
KG	7	57,0	18,0	26,1	0,9	2,18
VG	7	47,0	6,4	16,1	0,4	2,92
SP: p		> 0,05		> 0,05		

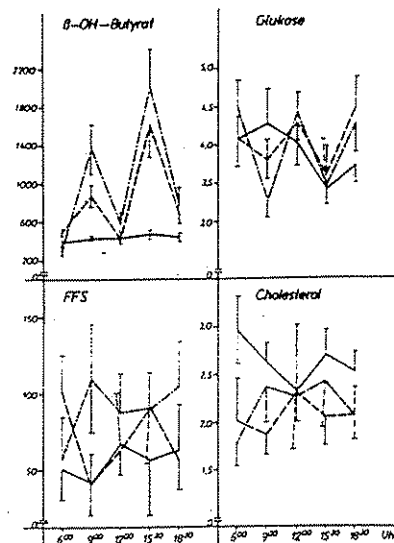
Analog wie bei den JMB zeigten auch zusätzlich zu den negativen histologischen Untersuchungsbefunden die ASAT- und ALAT-Aktivitäten sowie das Bilirubin keine Leberschädigung an.

Die BHB-Basiswerte der Kühe (Abb. 13) hatten unter $1,0 \text{ g BS/kg KM}$ denselben sinusförmigen Verlauf wie bei den JBM und MB ($r = 0,78$ bzw. $0,94$), so daß auf eine prinzipiell gleich-



Subakute Buttersäurebelastung bei Mastbullen:
 β -OH-Butyrol ($\mu\text{mol/l}$), Glukose (mmol/l), FFS ($\mu\text{mol/l}$)
 und Cholesteral (mmol/l) im Plasma
 Kontrolltiere (12. VT): —, 1,0 g Buttersäure/kg KM: - - -

Abb.: 11



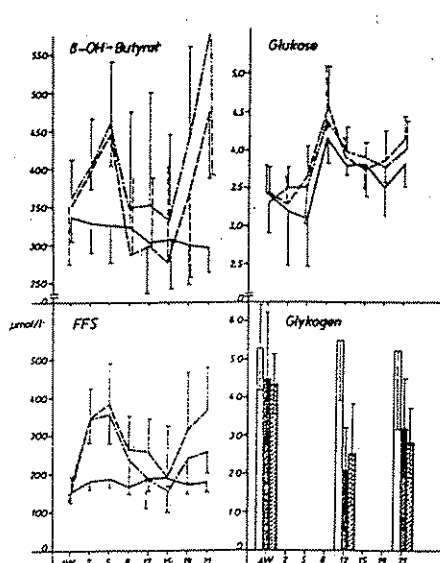
Subakute Buttersäurebelastung bei Mastbullen:
 Tagesverlauf von β -OH-Butyrol ($\mu\text{mol/l}$), Glukose (mmol/l)
 FFS ($\mu\text{mol/l}$) und Cholesteral (mmol/l) im Plasma.
 Kontrolltiere (12. VT): —, Versuchstiere (15. VT): - - -

Abb.: 12

artige Reaktion bei allen untersuchten Altersgruppen zu schließen ist. Die Unterschiede betreffen das Konzentrationsniveau. Kühe hatten signifikant höhere Werte als JMB, unterschieden sich aber von den MB nicht signifikant.

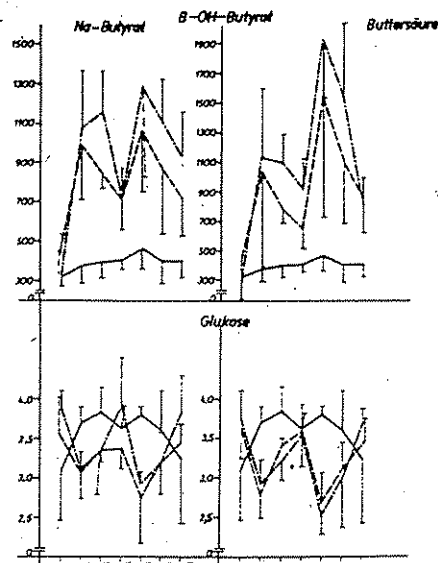
Die höchsten BHB-Konzentrationen wurden im biphasischen Tagesverlauf bei den MB (\bar{x} , 15. VT = 2,01 mmol/l) und nicht bei den Kühen (\bar{x} , 15. VT = 1,92 mmol/l) gefunden. Im Ergebnis der Bs-infusionsabhängigen temporären Hyperketonämie wurden im Zeitraum bis 2 Stunden post infusionem am 13. und 15. VT im Harn positive Reagnost-Azeton^R-Befunde ermittelt. 15,5 Stunden nach der Infusion waren die Testergebnisse aber immer bis auf eine Ausnahme negativ.

Die Kurve der FFS-Basiswerte (Abb. 13) glich unter 1,0 g BS/kg KM der des BHB weitgehend ($r = 0,76$), im Tagesverlauf (Abb. 14) war aber ein ausgeprägtes reziprokes Verhalten ($r = -0,92$) typisch. Hervorzuheben ist, daß sich trotz unterschiedlichster Ausgangskonzentrationen um 6.00 Uhr bei der KG und VG im Tagesverlauf ein einheitliches Niveau zwischen 50 - 100 $\mu\text{mol/l}$ einpegelte. Eine Hypoglycämie entwickelt sich bei den Basiswerten nicht (Abb. 13).



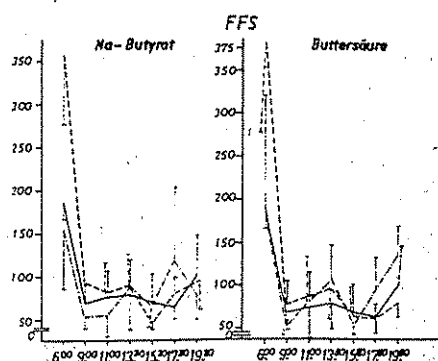
Subakute Buttersäurebelastung bei Kühen
B-OH-Butyrate ($\mu\text{mol/l}$), Glucose (mmol/l) und FFS ($\mu\text{mol/l}$)
im Plasma sowie Glykogen (g/kg) in der Leber.
Kontrolltiere: —, 1,0 g Buttersäure/kg KM: —, —, —,
1,0 g Na-Butyrate/kg KM: —, —, —, —.

Abb.: 13



Subakute Buttersäurebelastung bei Kühen
Tagesverlauf von B-OH-Butyrate ($\mu\text{mol/l}$) und
Glucose (mmol/l) im Plasma.
Kontrolltiere (12.VT): —, Versuchstiere (5.VT): —, —,
Versuchstiere (15.VT): —, —, —, —.

Abb.: 14



Subakute Buttersäurebelastung bei Kühen
Tagesverlauf von FFS ($\mu\text{mol/l}$)
Kontrolltiere (12.VT): —, Versuchstiere (5.VT): —, —,
Versuchstiere (15.VT): —, —, —, —.

Abb.: 15

Im Tagesverlauf (Abb. 14) zeigte die Glucosekonzentration auch wie die FFS (Abb. 15) ein umgekehrtes Verhalten zum BHB ($r = -0,83$). Glucosewerte unter $2,5 \text{ mmol/l}$ traten im Tagesverlauf nicht auf. Der Leberglycogengehalt reduzierte sich im Versuchsverlauf z.T. schwach signifikant, für eine Ketose typische Veränderungen erbrachten aber weder die klinisch-chemischen (ASAT, ALAT, GGT, AP, Bilirubin), noch die histologischen

Untersuchungen. Eine im Versuchsverlauf erkrankte Kuh verdeutlichte, daß bei bereits bestehender labiler Stoffwechsellaage ketogene Stoffe zum völligen Entgleisen des Stoffwechsels führen.

Eine Verdoppelung der BS-Dosis (Tab. 9, 10) im Verlaufe einer Woche auf $2,0 \text{ g/kg KM}$ führte als Erkundungsversuch bei den 2 Versuchskühen vor allem zu einer starken azidotischen Belastung, die in Pansensaft und Harn gut erkennbar, im Blut aber durch überschießende Kompensationserscheinungen verdeckt war.

Die untersuchten Parameter des Kohlenhydrat-Fett-Stoffwechsels (Abb. 16) ließen zwar den stärkeren BS-Einfluß erkennen, z.B. stieg das BHB im Tagesverlauf bis auf $4,34 \text{ mmol/l}$ an, zeigten

Tab. 9: Klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse bei Milchkühen mit unterschiedlicher Buttersäure- (BS) und Na-Butyrat- (NaB) Belastung (Nüchternwerte)

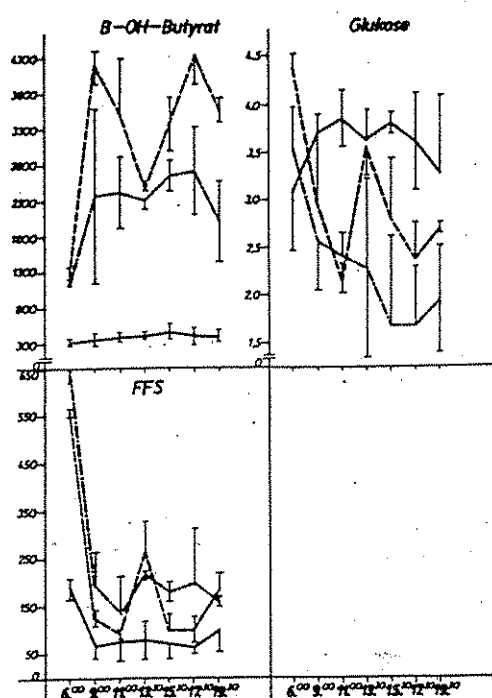
	Kontrollgruppe				BS - Gruppe				NaB - Gruppe			
	A		B		A		B		A		B	
	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$
BHB (mmol/l)	0,30	0,03	0,33	0,05	0,48	0,09	1,25	0,01	0,57	0,18	1,17	0,02
FFS (mmol/l)	180	29	186	21	369	108	557	6	259	58	643	23
Glucose "	3,80	0,30	3,10	0,64	4,18	0,30	4,41	0,13	4,00	0,40	3,53	0,43
ASAT (nkat/l)	776	303			701	184	431	26	855	277	670	312
ALAT (nkat/l)	255	76			302	36	282	55	285	58	202	15
Bilirubin	2,9	1,5			4,0	2,3	7,7	3,1	4,4	2,3	11,3	2,5
AP (umol/l)	317	106			328	43	270	17	497	244	610	401
pH-Pansen-saft	6,9	0,3			6,5	1,0	5,1	0,1	6,7	0,4	6,6	0,1
pH-Blut	7,45	0,02			7,44	0,05	7,45	0,01	7,50	0,03	7,53	0,00
BE-Blut	5,2	1,7			4,7	3,9	4,9	0,6	10,3	2,6	15,3	0,4
pCO ₂	5,7	0,2			5,7	0,3	4,3	0,0	6,1	0,4	5,0	0,1
pH-Harn	8,2	0,3			7,3	1,0	6,0	0,1	6,7	0,4	6,2	0,1
NSBA (mmol/l)	167	122			28	70	-37	5	292	73	274	80

A = Ende der 3-wöchigen BS- bzw. NaB-Belastung mit 1,0 g/kg KM, n = 5 jeweils

B = Ende der sich anschließenden 6-tägigen BS- bzw. NaB-Belastung mit 2,0 g/kg KM, n = 2 jeweils

Tab. 10: pH-Wert in Pansen-saft und Harn während steigender BS- und NaB-Belastung bei Milchkühen ($\bar{x} \pm s$)

	V e r s u c h s t a g e											
	1		2		3		4		5		6	
Dosis / kg KM	1,0		1,2		1,4		1,6		1,8		2,0	
Pansen-saft-pH-Wert:												
BS-Gruppe	5,3	0,1	6,1	0,1	5,4	0,6	5,1	0,3	5,1	0,1	6,0	0,1
NaB-Gruppe	6,9	0,1	7,9	0,1	7,2	0,2	7,7	0,5	8,2	0,2	8,2	0,1
Harn-pH-Wert:												
BS-Gruppe	6,9	0,1	6,8	0,1	6,1	0,1	5,9	0,1	5,9	0,1	6,0	0,1
NaB-Gruppe	8,6	0,1	8,5	0,1	8,4	0,1	8,6	0,1	8,6	0,1	8,6	0,1



Buttersäurebelastung bei Kühen (2g/kg KM):
Tagesverlauf von B-OH-Butyrat ($\mu\text{mol/l}$), Glukose
(mmol/l) und FFS ($\mu\text{mol/l}$) im Plasma.
Kontrolltiere: (12 VT): —, Buttersäure: (6 VT): - - -
Na-Butyrat (6 VT): ····

Abb.: 16

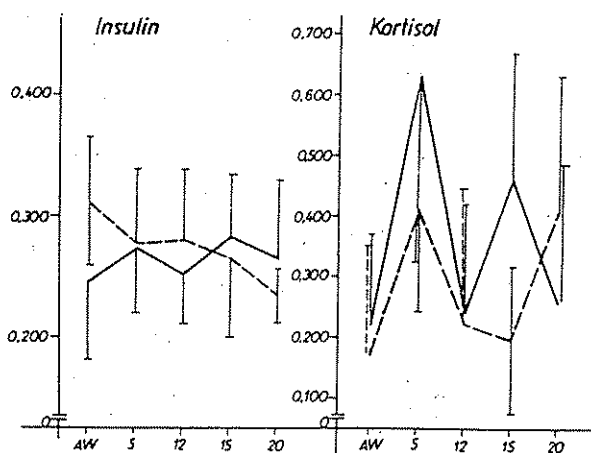
Pansensaft-pH-Wertes sowie der NSBA leicht erkennbar. Die Störungen des Energiestoffwechsels (Abb. 16, Tab. 9) wurden stärker. Dies kam besonders im höheren Gehalt der FFS sowie der Tagesverlaufskurve der Glucose mit hypoglycämischen Werten zum Ausdruck. Auf Störungen der Leberfunktion wiesen erhöhte ASAT-Aktivitäten und Bilirubinkonzentrationen hin (Tab.9).

aber trotzdem nicht die typischen Merkmale der spontanen Ketose. Es wurden entsprechend der BS-Applikationen rhythmische Veränderungen und keine Hypoglycämie gefunden. Weder die ASAT-Aktivitäten, noch das Bilirubin ließen sicher auf eine Leberschädigung schließen (Tab.9). Die Auswirkungen einer gleich-dosierten NaB-Belastung (1,0g/kg KM) auf den Kohlenhydrat-Fett-Stoffwechsel sind bei Kühen mit denen der BS weitgehend identisch (Abb. 13, 14, 16).

Bei Verdoppelung der NaB-Tagesdosis auf 2,0 g/kg KM (Tab. 9, 10) innerhalb einer Woche prägte sich eine alkalotische Stoffwechsellaage stärker aus. Sie war anhand des

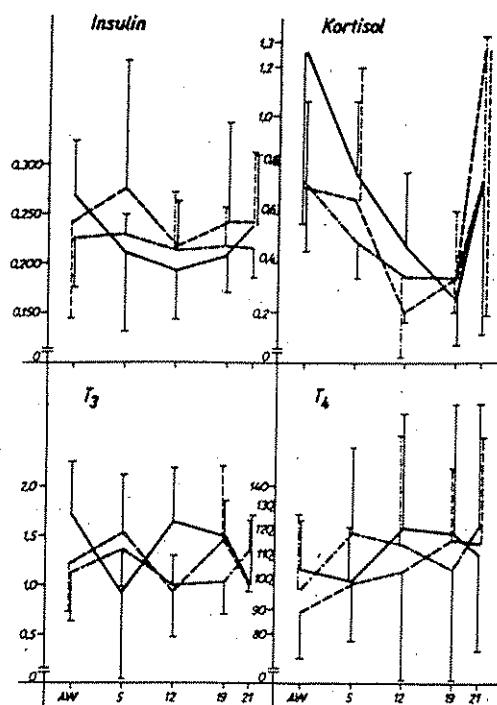
3.1.2.2.3. Einfluß der Buttersäurebelastung auf die Hormone Insulin, Cortisol, T_3 und T_4 bei Mastbullen und Kühen

Einen deutlichen Einfluß übte subakute BS-Belastung auf die Insulinkonzentration im Blutplasma aus. Zwischen beiden Altersgruppen bestand im Versuchsverlauf ein gegensätzlicher Trend. Die fallenden Basiswerte deuteten bei den Mastbullen (MB) (Abb. 17) auf ein Energiedefizit hin. Bei den Kühen (Abb. 18) lagen die Insulinbasiswerte der Versuchs- über denen der Kontrolltiere. Diese Differenzen wurden auch durch positive Korrelationen zwischen Insulin und FFS bzw. BHB bei



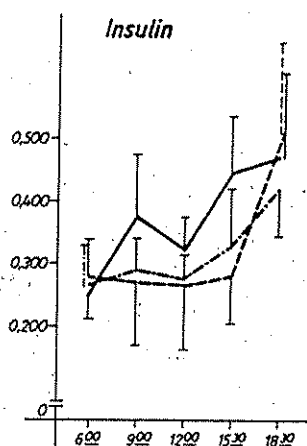
Subakute Buttersäurebelastung bei Mastbullen
Insulin (nmol/l) und Kortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
Kontrolltiere: —, 1,0 g Buttersäure/kg KM: —

Abb.: 17



Subakute Buttersäurebelastung bei Kühen
Insulin (nmol/l), Kortisol ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$), Trijodthyronin (T_3)
(nmol/l) und Thyroxin (T_4) (nmol/l)
Kontrolltiere: —, 1,0 g Buttersäure/kg KM: —, 1,0 g Na-Butyrat/kg KM: —

Abb.: 18



Subakute Buttersäurebelastung bei Mastbullen
Tagesverlauf von Insulin (nmol/l)
im Plasma.

Versuchstiere (5. VT): — VT zu werten, die von einem entsprechen

Kontrolltiere (12. VT): — Versuchstiere (15. VT): —

Abb.: 19

den Kühen, aber negative bei den MB deutlich. Tagesverlaufsuntersuchungen bei den MB (Abb. 19) zeigten am 5. VT nach einem kurzen Insulinpeak eine ca 9 Stunden andauernde, ausgeprägte Depression. Nach 11 Stunden war eine überschießende Insulinreaktion meßbar. Als Anpassungsreaktion an die subakute BS-Belastung war die geringere Insulindepression am 15. VT zu werten, die von einem entsprechend schwächeren Konzentrationsanstieg im Tagesverlauf gefolgt wurde.

Aus dem Cortisolspiegel (Abb. 17, 18) war während der ersten 2 Versuchswochen ein gering depressiver Effekt der BS- Belastung erkennbar. Die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 (Abb. 18) zeigten auf die BS- Belastung keine eindeutigen Reaktionen.

Eine im Versuchsverlauf erkrankte Kuh, bei der Merkmale einer spontanen Ketose zu finden waren, hatte im Gegensatz zu den o.g. Versuchstieren extreme hormonelle Veränderungen. Sie manifestierten sich frühzeitig bei Kortisol (Abfall) und T_4 (Anstieg) und wurden ausgeprägt gefolgt von Insulin und T_3 (beide Abfall).

3.1.3. Diskussion

Die klinischen Auswirkungen gleicher BS-Belastungen (1,0 g/kg KM) waren bei den einzelnen Altersgruppen unterschiedlich. Durch die schrittweise Steigerung der Dosis von BS in den ersten fünf Versuchstagen sowie die generelle Applikation während der Futteraufnahme über 2 x 2 Stunden täglich wurden in unserem Experiment schwere Störungen, wie sie z.B. KRONFELD et al. (1959) sowie SCHLERKA u. FILAR (1981) beschrieben, vermieden. Die zeitweilig bei ca. 30 % der JMB zu beobachtenden klinischen Störungen entsprachen den für Ketose typischen, wie verminderte Futteraufnahme bis zu temporärer Inappetenz, selektives Fressen und Indigestion (DIRKSEN u. KAUFMANN 1966, STÖBER 1979, SMIRNOV 1975, FILAR 1982). Der Schwerpunkt dieser Erscheinungen ging parallel mit dem Gipfel der BHB-Konzentrationen im Plasma und belegt die Tatsache, daß ab einem bestimmten Ketonkörperniveau das Freßzentrum im Hypothalamus depressiv beeinflusst wird (KAUFFOLD 1974, HOVE u. HALSE 1983, SCHERER et al. 1985). Ein wesentlicher Teil der klinischen Störungen war der Säurewirkung der BS zuzuschreiben. Dreiwöchige BS-Infusionen führten auch bei Mastbullen zu klinischen Reaktionen. Allerdings waren diese weitaus geringer ausgeprägt als bei Jungmastbullen.

Im Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen bei JM- und MB zeigten die Kühe der BS-Gruppe die geringsten klinischen Störungen auf, so-daß aus klinischer Sicht von einem subklinischen Verlauf gesprochen werden kann. Dies steht in Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen von FILAR (1982) sowie vielfältigen Praxiserhebungen, in denen bei Aufnahme von Silagen mit erhöhtem BS-Gehalt ähnliche klinische Stö-

rungen beschrieben werden (BERGMAN 1971, BELJAJEV 1976, DALE u. VIK-MO 1979, HOVE u. HALSE 1983, ANDERSON u. LUNDSTRÖM 1985). Allerdings waren die von uns beobachteten klinischen Störungen nicht so stark, wie sie GLAWISCHNIG (1969) in einer Milchviehherde beobachtete, die täglich über Silage 0,5 kg BS pro Tier aufnahm. Die in der NaB-Gruppe beobachteten Störungen zeigten Parallelen zu den von SCHÄFER et al. (1980), CAKALA et al. (1980) sowie JAKOBI et al. (1983) beschriebenen alkalotischen Zuständen. Daß BS-Aufnahme das Gleichgewicht stören kann, beweist die eine während des Versuches erkrankte Kuh. In ähnlicher Weise lösten MILLS et al. (1986a) eine klinische Ketose aus, indem sie Hochleistungskühe 2 bis 4 W. p.p. energierestriktiv versorgten und ihnen zusätzlich das ketogene Butanediol verabreichten.

Ein interessantes Phänomen stellt der sinusförmige Kurvenverlauf der BHB-Basiswerte bei allen Altersgruppen dar. Diese Gleichartigkeit drückt sich in entsprechenden Korrelationskoeffizienten aus ($r = 0,78$ bis $0,94$). Die wechselnden Konzentrationen können prinzipiell im Sinne einer Belastungs-, Kompensations- und erneuten Belastungs- (Dekompensations-) Phase interpretiert werden. Zunächst führt die vermehrte BS-Aufnahme zu einer gesteigerten BHB-Synthese im Rahmen der funktionellen Reserve (WEIGAND et al. 1972) und damit zu einer Hyperketonämie. Der in der zweiten Versuchswoche zu beobachtende Konzentrationsabfall im Blut, kann Folge zweier Kompensationerscheinungen sein. Bei vermehrter BS-Aufnahme steigt der hauptsächlich zu Lactat bereits im Pansen metabolisierte Anteil an (KAUFFOLD et al. 1977). Außerdem stellt sich der Gesamtorganismus auf eine bessere Ketonkörperverwertung ein (BAIRD 1977, HIBBIT 1982). Der erhöhte BS-Gehalt im Pansen induziert eine Proliferation der Pansenmukosa. Sie ist histologisch u.a. durch die Reduktion der Hornzellen, Proliferation des Epithels, Vergrößerung des Papillarkörpers mit Zunahme der Kapillarisation und Vergrößerung der Zell-

kerne charakterisiert (SANDER et al. 1959, KAUFFOLD 1974, 1975, 1977, SAKATA u. TAMATE 1976, 1978, LIEBICH et al. 1982, GALFI et al. 1983, DIRKSEN et al. 1984). Der Zotten umfang nimmt um 25 - 30,4 %, die Epithelhöhe um 15 - 25 % und die Zottenschnittfläche um 30 - 40 % zu (LIEBICH et al. 1982), die Syntheseleistung der Pansenschleimhaut steigt an (GALFI et al. 1983) und die Resorptionskapazität erhöht sich um 29 - 57 % (DIRKSEN et al. 1982). Für die vollständige Hyperplasie p.p. ist ein Zeitraum von 4 bis 6 Wochen erforderlich (LIEBICH et al. 1982).

In vorliegenden Untersuchungen ist die steigende BHB-Synthese in der Pansenwand bereits nach einer Woche sichtbar. Die gegenläufigen Prozesse Belastung/Kompensation führen schließlich zum Überwiegen des Ersteren und damit zum erneuten BHB-Anstieg im Blut. Obwohl mit $\bar{x} = 530 \text{ } \mu\text{mol/l}$ bzw. $570 \text{ } \mu\text{mol/l}$ bei MB und K die höchsten Basiswerte registriert wurden, entsprachen die $360 \text{ } \mu\text{mol/l}$ der JMB der relativ höchsten Steigerungsrate gegenüber dem Ausgangswert auf 187 % (MB: 138 %, K: 135 %).

Im Tagesverlauf wirkten bei MB und Kühen die kürzeren Zeitabstände am Tage kumulierend auf die BHB-Konzentrationen, so daß nachmittags höhere als vormittags gemessen wurden. Dieser Effekt verstärkte sich durch die Proliferation der Pansenmukosa am 15. VT noch. Gegenüber den 4tägigen Belastungsversuchen mit BS an Kühen von FILAR (1982) unterscheiden sich unsere Ergebnisse dahingehend, daß FILAR immer physiologische Basiswerte am nächsten Tag sowie höhere Konzentrationen im Tagesverlauf fand. Diese Unterschiede sind mit der geringeren Dosis (100 g BS/Kuh) bei der viertägigen Applikation sowie der einmaligen Gabe pro Tag der 500 g/Kuh erklärbar. Wenn u.a. KONDRACHIN (1976), BAIRD (1977), FILAR (1979) und GORANOV (1982) der klinischen Ketose BHB-Konzentrationen ab $2,5 \text{ mmol/l}$ zuordnen, so werden in vorliegenden Untersuchungen weder bei den Basiswerten, noch im Tagesverlauf derartig hohe Werte erreicht. Die Unterschiede der alimentären

BS-Belastung zur spontanen Ketose verdeutlichte die im Versuchsverlauf erkrankte Kuh. Bei ihr entwickelte sich eine permanente Hyperketonämie, die im Tagesverlauf durch die BS-Applikation noch zeitweilig intensiviert wurde und am 15. VT einen Maximalwert von 5,6 mmol/l erreichte.

Die Literaturberichte über eine Ketonurie bei Verfütterung BS-haltiger Silagen (u.a. DIRKSEN u. FISCHER 1976, GLAWISCHNIG 1969, FILAR 1982) können aus der Sicht der bei Kühen unmittelbar nach der BS-Applikation erhobenen Reagnost-Azeton^R-Befunde voll bestätigt werden. Mit der im Blut einsetzenden Hyperketonämie tritt gleichzeitig auch eine Hyperketonurie ein. Allerdings wiesen generell die um 6.00 Uhr ermittelten Ergebnisse keine permanente Ketonkörperausscheidung über den Harn aus.

Die Ergebnisse der Harnuntersuchung bei Kühen unmittelbar nach der BS-Applikation unterstrichen, daß unter den Bedingungen der alimentären BS-Belastung im Tagesverlauf zeitweilig positive Reagnost-Azeton^R-Ergebnisse ermittelt werden können, die in ihrer Interpretation nicht mit denen bei spontaner Ketose gleichzusetzen sind.

Für die Ketose wird der Anstieg der FFS in Verbindung mit der Hyperketonämie im Blut als charakteristischer Ausdruck des Energiedefizits angesehen (KRONFELD u. DREPPER 1976, BAIRD 1977, KOVAL u. BUZUK 1977, CAPLE et al. 1977, KOLB 1978, FILAR 1982, HOVE u. HALSE 1983, MILLS et al. 1986a, b, REMESY et al. 1986). Bei subklinischer Ketose bewegen sie sich im Bereich von 600 bis 1000 $\mu\text{mol/l}$, bei klinischer z.T. erheblich darüber. In vorliegenden Untersuchungen zeigten die FFS-Basiswerte einen gleichartigen, zeitlich etwas verschobenen Kurvenverlauf wie das BHB bei allen Altersgruppen. ($r_{\text{JMB}} = 0,67$, $r_{\text{MB}} = 0,96$, $r_{\text{K}} = 0,76$). Diese Kopplung wird offensichtlich durch das Insulin vermittelt.

Der Tagesverlauf der Insulin-Plasmakonzentration war unter BS-Belastung dadurch charakterisiert, daß auf die BS-Infusionen nach einem kurzzeitigem Insulinpeak eine längere Depression folgte (Abb. 19). Andererseits hemmte eine hohe Butyratkonzentration die periphere Lipolyse unmittelbar (r BHB: FFS im Tagesverlauf = - 0,83), so daß aus dem Tagesverlauf des BHB und der FFS auch der Kurvenverlauf der Basiswerte erklärt wird. Bei keiner der untersuchten Altersgruppen erreichten die FFS-Konzentrationen Maxima, wie sie für klinische oder subklinische Ketosen typisch sind. Bemerkenswert war außerdem, daß trotz unterschiedlich hoher morgendlicher Basiswerte in den einzelnen Versuchsgruppen die FFS im Tagesverlauf auf ein einheitliches Konzentrationsniveau zwischen 50 und 100 $\mu\text{mol/l}$ wie die Kontrolltiere abfielen. Das Verhalten der Glucose-Basiswerte entsprach noch am ehesten bei den JMB dem einer ketotischen Belastung (STÖBER 1979, BAIRD 1977). Allerdings sind bei keiner der Versuchsgruppen hypoglykämische Bereiche erreicht worden. Konzentrationen unter 2,5 mmol/l traten trotz ausgeprägter Dynamik auch nicht im Tagesverlauf auf. Allerdings werden in der Literatur z.T. auch normo- und hyperglykämische Werte bei der Ketose beschrieben (u.a. FEKLISTOV 1967).

Resümierend zu den besprochenen Kriterien ist festzustellen, daß

- unter BS-Belastung differenziert klinische Störungen eintraten,
- keine permanente Hyperketonämie induziert wurde, im Tagesverlauf aber zeitweilig nach den BS-Infusionen BHB-Maxima bis gegen den Bereich der klinischen Ketose auftraten,
- die FFS-Konzentrationen zwar etwas anstiegen, aber dieselbe Tagesdynamik wie bei den Kontrolltieren bestehen blieb,
- die Plasmaglukose stark negativ zum BHB-Tagesverlauf korrelierte, hypoglykämische Werte aber nie auftraten.

Somit sind Parallelen zur spontanen Ketose gegeben, Unterschiede deuten sich aber auch an.

Zu den Charakteristika der spontanen Ketose gehört die gestörte Leberfunktion. Unter 2. wurden bereits typische Veränderungen (erhöhte ASAT-Aktivitäten, Bilirubinkonzentration, verzögerte BSP-Elimination, zentrolobuläre Leberverfettung) aufgeführt, die u.a. von ROSSOW (1965), RITTENBACH u. WUJANZ (1969), BAIRD (1977), KONDRACHIN (1977) sowie JOHANNSEN (1983) beschrieben wurden. In vorliegenden Untersuchungen waren weder die ASAT, ALAT, GGT, AP noch das Bilirubin deutlich in den pathologischen Bereich bei allen Altersgruppen bei der Dosierung 1,0 g BS/kg KM erhöht. Auch die Untersuchung des Leberglycogens bzw. des Leberfettes ergab weder bei den JMB, MB noch bei den Kühen eindeutig pathologische Befunde. Die klinisch-chemischen Ergebnisse wurden durch negative histologische Bilder bestätigt. Damit konnten die oben für die spontane Ketose genannten typischen Veränderungen bei der experimentellen subakuten BS-Belastung nicht reproduziert werden. Lediglich bei der extremen Belastung mit 2,0 g NaB/kg KM wiesen die erhöhten ASAT-Aktivitäten und Bilirubinkonzentrationen auf Störungen der Leberfunktion hin. Insgesamt wird damit die Frage nach einer leberschädigenden Wirkung der Aufnahme großer Mengen von BS negativ beantwortet.

Hormonelle Veränderungen bei subakuter BS-Belastung betrafen vor allem das Insulin. Während bei den Kühen deutliche Parallelen zu den Verlaufskurven des BHB ($r = 0,70$) und der FFS ($r = 0,50$) bestanden, lagen bei den MB umgekehrte Verhältnisse vor ($r/\text{BHB} = -0,50$, $r = \text{FFS} = -0,64$). Bei letzteren trat im Versuchsverlauf ein kontinuierlicher, gegenüber dem Ausgangswert am Versuchsende auch statistisch gesicherter Konzentrationsabfall des Insulins ein, wie er für Energiedefizitsituationen (peripartale Periode, Hungerstoffwechsel, Ketose, FMS) als typisch beschrieben wird (SCHWAIM u. SCHULTZ 1976, SMITH et al. 1976, HOVE 1978, MÜLLER et al. 1982, GISECKE et al. 1983, HOVE u. HALSE 1983, STANGASSINGER 1985, MILLS et al. 1986).

Damit wird anhand des Insulinspiegels die BS-bedingte Stoffwechselbelastung bei den MB noch deutlicher als durch die Parameter des Kohlenhydrat-Fett-Stoffwechsels. Für das Verhalten des Insulins bei den Kühen kann hingegen konstatiert werden, daß Analogie zu steigenden Insulinkonzentrationen in anabolen Stoffwechselsituationen (Wachstum, Trockenstehperiode, hohe Fütterungsintensität, Spätlaktation) besteht (HART et al. 1978, BLUM et al. 1983, KOPPEL et al. 1983, GRAF 1984, KUNZ u. BLUM 1985).

Die Tagesverlaufsuntersuchungen bei den MB der KG bestätigten den fütterungsabhängigen, signifikanten Konzentrationsanstieg mit Summationseffekt bei physiologischen Insulinstimuli (AMBO et al. 1973, BLUM et al. 1983) mit engen Beziehungen zum BHB ($r = -0,81$) und der Glucose ($r = -0,64$). In der VG ist wegen der weiten Probenentnahmeintervalle der VFA-bedingte Insulin-Konzentrationsanstieg von 15 bis maximal 60 min Zeitdauer (MÜLLER et al. 1982, SAID et al. 1985a, b, DÜSEDAU 1986) nicht direkt, sondern nur indirekt anhand der starken Abnahme der FFS-Konzentration um 9.00 Uhr nachweisbar. Die auch von SAID et al. (1985a, b) sowie DÜSEDAU (1986) bis drei Stunden verfolgte Insulindepression dauerte in vorliegenden Untersuchungen von Beginn der BS-Infusionen um 9.00 Uhr bis 15.30 Uhr am 5. VT trotz hoher BHB- sowie niedriger FFS- ($r = 0,55$) und Glucose- ($r = 0,66$) Konzentrationen an. In dieser Zeit findet offensichtlich eine Insulinstapelung im Pankreas statt, die nach einer wenigstens sechsstündigen Refraktärperiode, die nicht mit dem BHB- und Glucosespiegel in Beziehung steht, einen steilen, statistisch hoch gesicherten Konzentrationsanstieg bis über das Niveau der KG um 18.30 Uhr ermöglichte. Am 15. VT glich die Tagesverlaufskurve des Insulins in der VG stärker der der KG. Der Suppressionseffekt vormittags war nicht so stark ausgeprägt wie am 5. VT in der VG.

Die Kortisolverlaufskurven der Basiswerte waren in den VG gegenüber den KG nicht im Sinne einer akuten Streßreaktion erhöht, sondern verliefen bei MB und Kühen auf z.T. statistisch zu sichernden niedrigen Niveau. Die positiven Korrelationskoeffizienten zu BHB ($r = 0,83$ bzw. $0,89$) und den FFS ($r = 0,50$ bzw. $0,96$) wiesen die funktionellen Beziehungen zwischen dem Kortisol und dem Kohlenhydrat-Fett-Stoffwechsel aus. Ein depressiver Einfluß der BS auf die Kortisolkonzentration deutet sich aber an. Von den untersuchten Hormonen lassen die der Schilddrüse die geringsten Einflüsse der BS-Belastung erkennen. Signifikante Konzentrationsdifferenzen zwischen KG und VG bestanden nicht, so daß eine für die Ketose oder das FMS charakteristische Konzentrationsabnahme von T_3 und T_4 (KAPP et al. 1979, HOVE u. HALSE 1983) in vorliegenden Ergebnissen nicht ersichtlich war.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß intraruminal applizierte BS allein bei Rindern nur bedingt und differenziert Funktionsstörungen auslösen kann. Leberschäden werden nicht hervorgerufen. Die Schadwirkung fehlgegebener Silagen ist umfassender und schließt ätiologisch Energiemangel sowie toxische Inhaltsstoffe der Silagen ein (PEHRSON u. WALLIN 1966, DIRKSEN u. FISCHER 1967, PIATKOWSKI 1975, FICHTNER et al. 1977).

3.1.4. Schlußfolgerungen

- Dreiwöchige alimentäre (intraruminale) Buttersäure-Belastung allein führte bei Rindern unterschiedlichen Alters weder zu einem der klinischen Ketose entsprechendem Bild, noch verursacht sie Leberschäden.
- Dreiwöchige Buttersäure-Belastung bewirkte bei allen Altersgruppen einen sinusförmigen, Belastung, Kompensation und erneute Belastung reflektierenden Kurvenverlauf des β -OH-Butyrates im Plasma, der von analogen Bewegungen der FFS begleitet wurde.

Niveauunterschiede bestanden zwischen JMB einerseits und MB sowie Kühen andererseits. Die Blutglucose zeigte dagegen unterschiedliches Verhalten bei den einzelnen Altersgruppen. Leberspezifische Kriterien (ASAT, ALAT, GGT, Bilirubin, Leberglycogen) wiesen keine, oder nur geringe Veränderungen auf.

- Typische Buttersäure-induzierte Veränderungen im Tagesverlauf waren temporärer Konzentrationsanstieg des β -OH-Butyrates, kurzzeitiger Insulinpeak mit nachfolgender -depression, Verminderung der FFS- und Glucosekonzentrationen sowie der AP-Aktivität. Es trat keine Hypoglykämie auf. Im Harn bestand eine temporäre Ketonurie.
- Die genannten Veränderungen sind dosisabhängig. Selbst bei extrem hoher Buttersäuredosierung entwickelte sich keine permanente Hyperketonämie; sondern die applikationsabhängige Rhythmik blieb erhalten.
- Mit zunehmender Belastungsdauer stiegen die Konzentrationsmaxima des β -OH-Butyrates im Plasma durch Vergrößerung der Synthesekapazität in der Pansenmukosa. Kürzere Zeitabstände zwischen den zweimaligen BS-Applikationen am Tage führten zu einem summativ höheren β -OH-Butyratgipfel am Nachmittag gegenüber dem Vormittag.
- Veränderungen der Hormonkonzentrationen betrafen vor allem das Insulin und weniger oder nicht Kortisol, T_3 und T_4 . Bei klinischer Ketose sind die genannten Hormone hingegen drastisch verändert.
- Unter dem Einfluß der alimentären Buttersäurebelastung bestanden größere tageszeitliche Schwankungen bei β -OH-Butyrat, FFS, AP und Insulin, so daß der Entnahmepunkt für die Interpretation unbedingt zu berücksichtigen ist. Geringere Schwankungen sind bei Glucose, Protein und Bilirubin vorhanden. Im Harn tritt die Ketonurie nur temporär auf. Bei spontaner Ketose fehlen die rhythmischen Veränderungen, so daß der Untersuchungszeitpunkt für die Diagnostik keine Rolle spielt.

- Wichtigstes klinisches Kriterium für die alimentäre Buttersäure-Belastung ist die Leistungsdepression. Hinzu kommen gegebenenfalls abgestufte Indigestionserscheinungen.
- Da JMB (vier Monate alt, ca. 120 kg) auf die Buttersäure-Belastung am empfindlichsten reagierten, empfiehlt es sich nicht, dieser Altersgruppe Buttersäure-angereicherte Silagen zu verabreichen. Dafür kommen eher ältere Jung-rinder (MB, 11 Monate alt) in Betracht.
- Stärkere Gesundheitsstörungen werden bei älteren Rindern erst provoziert, wenn zu der ketogenen Wirkung der Buttersäure zusätzlich belastende Momente kommen, die zu einem energiedefizitären Zustand führen. Demnach kann Gesundheitsstörungen vorgebeugt werden, wenn qualitätsgeminderte Futtermittel in der Rationsbilanz energetisch ausgeglichen werden.
- Die Neutralisation angereicherter Buttersäure ist bei Kühen, und analog bei MB, kein Weg zur Minderung der Schadwirkung, sondern führt zu alkalotischer Belastung.

3.2. Einfluß unterschiedlicher Fütterungsintensität sowie Haltungsforn in der peripartalen Periode auf die Leberfunktion bei Milchkühen

3.2.1. Literatur

Kühe mit hoher Einsatzleistung können in den ersten Wochen nach dem Kalben den Energiebedarf nicht vollständig decken. Dies ist u.a. bedingt durch das eingeschränkte Futteraufnahmevermögen, die Pansenflora, die Atrophie der Pansenmukosa sowie durch die sich vollziehenden Umstellungen des Intermediärstoffwechsels (HOFFMANN et al. 1974, PIATKOWSKI 1975, LOTT-HAMMER 1979, FARRIES 1982, LIEBICH et al. 1982, ROBERTS 1982, ZANARTU et al. 1983, BROCHMANN u. PIATKOWSKI 1986, DIRKSEN 1986, TREACHER et al. 1986, STAUFENBIEL et al. 1987). Die Zeitdauer der negativen Energiebilanz wird mit 2 bis 12 Wochen

beziffert (SCHIEMANN et al. 1974, FARRIES 1979, ROBERTS 1982, CHILLIARD et al. 1983, ANDERSON u. LUNDSTRÖM 1984c, VIK-MO u. REFSDAHL 1984). Zu deren Ausgleich sind unter den Körperreserven vor allem die Kohlenhydrate, deren Umfang begrenzt ist, und die Lipide als Energieträger nutzbar, wobei täglich bis zu 2 kg Körperlipide umgesetzt werden (STÖBER u. DIRKSEN 1982). Die damit verbundene intensive Lipolyse ist nicht zuletzt Voraussetzung für eine hohe Einsatzleistung, die wiederum Basis für einen hohen Milchertrag im Jahr ist (HOFFMANN et al. 1974, PIATKOWSKI 1975, CHILLIARD 1986, JAKOBI et al. 1986).

Ausdruck der negativen Energiebilanz ist der Konzentrationsanstieg der FFS sowie der KK im Blut.

Für die FFS wird das Konzentrationsmaximum p.p. in der 1. - 2. -, für die KK in der 2. - 6. W. p.p. beschrieben. (HENSELER et al. 1973, SCHIEMANN et al. 1974, KELLY 1976, HARASZTI et al. 1982, KAUPPINEN 1983). In diesem Prozeß steigt der Gesamtlipidgehalt in der Leber infolge begrenzter Verwertungs- und Ausschlussmöglichkeiten (REID et al. 1979, BELL 1980) z.T. beträchtlich an (Tab. 11).

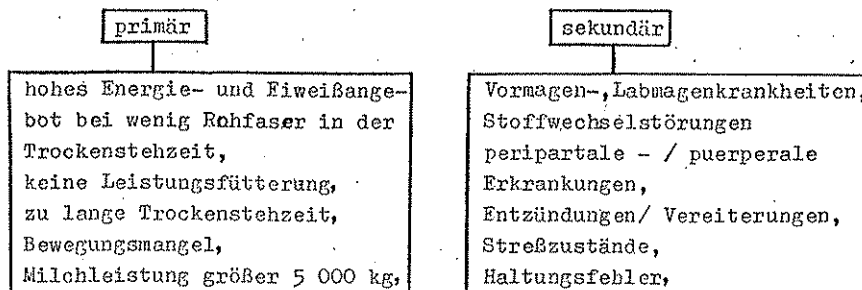
In den letzten 10 - 15 Jahren häuften sich die Literaturberichte, in denen schwere Leberschäden mit z.T. tödlichem Ausgang in Zusammenhang mit energetischer Überversorgung in der Trockenstehperiode bzw. intensiver Milchproduktion gebracht wurden (COUCH 1968, TZVETKOV et al. 1976, KONDRACHIN 1976, McCORMACK 1978, MORROW et al. 1979, REID et al. 1979, WEISSBACH u. BERGNER 1979, HARASZTI et al. 1980a, von DIJH et al. 1982, FARRIES 1982, STÖBER u. DIRKSEN 1982, KARSAI u. GAAL 1983, MARKUSFELD 1985).

Dieser wesentliche ätiologische Faktor für die mit der Geburt einsetzenden, überschießenden Fettmobilisation führte u.a. zu der Bezeichnung des fat cow syndromes (McCORMACK 1978) bzw. "Fette-Kuh-Syndrom" (KARSAI u. GAAL 1983).

Tab. 11: Leberlipidgehalt im peripartalen Zeitraum bei Kühen

Autoren	Jahr	max. Lipid- konzentration	Zeitpunkt	weitere Untersuchungen
REID et al.	1979	46 ± 3,2 %	1 W. p.p.	1 W. a.p.
REID	1980	30,3 % (bis 70 %)	1 W. p.p.	8 W. p.p.
ROBERTS et al.	1981	47 ± 3,4 %	1 W. p.p.	8 W. p.p.
HERD u. GERLOFF	1982	30 - 40 %	(Kühe mit Labmagenverlagerung)	
ROWLANDS u. REID	1982	20 ± 19 %	1 W. p.p.	8 W. p.p.
GRÖHN et al.	1986	16,9 ± 10,4 %	2 - 4 W. p.p.	-
COLLINS u. REID	1980	114 ± 15,3 g/kg	1 W. p.p.	8 W. a.p., 8 W. p.p.
HUSVETH et al.	1982			
KARSAI u. GAAL	1983	76,6 ± 21,0 g/kg	partus	8-, 3-, 1 W. a.p., 1-, 2 W. p.p.
GAAL et al.	1983	85,5 ± 32,1 g/kg	2 W. p.p.	-
RAYSSIGUIER et al.	1986	115 ± 20 g/kg	1 W. p.p.	
STAUFENBIEL u. LÜGNER	1986	110 g/kg	3 W. p.p.	2 W. a.p., 1, 2, 6 W. p.p.

Ätiologie:



Pathogenese:

Energiemangel / niedrige
 Insulinkonzentration,
 starke Mobilisation F F S,
 reduzierte Oxidation F F S,
 gestörte Triglycerid-Synthese (Lipoproteine),

Folgen:

starker Körpermasseverlust
 Fettleber, .
 Reproduktionsstörungen,
 Stoffwechselstörungen,
 gehäuft Infektionen,
 hohe Mortalität,

Obige Zusammenstellung gibt eine Übersicht über ätiologische Faktoren, wichtige pathogenetische Momente sowie beim FMS zu beobachtende Folgezustände.

Die Mehrzahl der Autoren sieht nur solche Kühe als prädisponiert für das FMS an, die eine Jahresmilchleistung von mehr als 5500 kg FCM auf der Basis hoher Einsatzleistung bei starkem Körpermasseverlust in der Früh-laktation erreichen. Neben der starken Lipidablagerung in der Leber widerspiegelt sich die intensive Lipolyse in diesem Zeitraum im Blut in erhöhten Konzentrationen von FFS, Bilirubin, BHB, ASAT- und OCT-Aktivitäten sowie verminderten Konzentrationen von Triglyceriden, Gesamtlipiden, Cholesterol, Glucose, Insulin, Muskelprotein, Albumin, Magnesium und Leukozyten (u.a. TZVETKOV et al. 1976, REID et al. 1977, BOGIN u. SOMMER 1978, HARASZTI et al. 1980a, b, c, 1982, KARSAI u. GAAL 1980, HERDT u. GERLOFF 1982, REID u. ROBERTS 1982, GAAL 1983, HIGGINS u. ANDERSON 1983, UHLIG 1983, HAAS u. ENESS 1985, GRIZARD et al. 1986, REID et al. 1986).

Die in der Übersicht aufgeführten primären ätiologischen Faktoren schließen einen hohen Körperfettansatz in der Trockenperiode ein. Bewegungsmangel fördert diesen Prozeß bzw. Bewegung wird umgekehrt zur Verhütung dieses Krankheitsbildes empfohlen (KONDRACHIN 1976, MORROW et al. 1979, KARSAI u. GAAL 1983). KAPP et al. (1979) messen einer Dys- bzw. Unterfunktion der Thyreoidea sowie der Nebennierenrinde für das Entstehen des FMS Bedeutung bei. GIESECKE et al. (1987a, b, c, d, e, f, g) sehen in der abnehmenden Insulinkonzentration und -affinität der Gewebe eine wichtige Voraussetzung für die peripartale Lipomobilisation. Die in der Übersicht als sekundäre ätiologische Faktoren aufgeführten Zustände provozieren bzw. vertiefen das postpartale Energiedefizit, so daß auf diesem Wege eine überschüssige Lipolyse ausgelöst werden kann. Die nachteiligen Folgen eines hohen Fettansatzes durch energetische Überversorgung a.p. für die Früh-laktation sind hauptsächlich in Extremversuchen hinreichend belegt. Hoher KM-Verlust in Verbindung mit starkem Eiweißabbau im ersten Laktationsdrittel werden als Ursachen für Stoffwechsel- und Fruchtbarkeitsstörungen, Überforderung des Adaptationsvermögens und letztendlich kurze Nutzungsdauer von Kühen angesehen (HARASZTI et al. 1983, BROCKMANN u. PIATKOWSKI 1986, SCHÜLER et al. 1986, JAKOBI et al. 1987) (vgl. Tab. 17).

Geht man von dem einleitend genannten Milchleistungsniveau in der DDR aus, so scheint das FMS mit seinen erheblichen ökonomischen Auswirkungen für unsere Republik keine Bedeutung zu haben. Andererseits müssen sowohl von den primären wie auch sekundären ätiologischen Faktoren einzelne, wie z.B. Bewegungsmangel, fehlende Leistungsfütterung oder zu lange Trockenstehzeit, betrieblich differenziert in Rechnung gestellt werden.

Deshalb wurde als Aufgabe abgeleitet, den Einfluß unterschiedlicher Fütterungsintensität während des Trockenstehens und in der Früh-laktation bei Kühen mittleren Leistungsniveaus bei verschiedener Haltungsform sowie bei Kühen höherer Leistung auf die Leberfunktion zu prüfen.

Da der Literatur ein sehr unterschiedliches methodisches Herangehen bei Untersuchungen zum FMS mit einmaligen (1 oder 2 W. p.p.), zweimaligen (1 W. a.p./ 1 W. p.p.) oder mehrmaligen Erhebungen in größeren Zeitabständen (vgl. Tab. 13) zu entnehmen ist, führten wir in einem Versuchsdurchgang Verlaufsuntersuchungen mit engen Zeitintervallen vom Trockenstellen bis 8 W. p.p. durch. Berücksichtigung fand auch die Fortpflanzungsleistung.

3.2.2. Einfluß unterschiedlicher Fütterungsintensität während der Trockenperiode auf die Leberfunktion bei Kühen mittlerer Leistung in Anbindehaltung

3.2.2.1. Eigene Untersuchungen

3.2.2.1.1. Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden im Rahmen eines Produktionsexperimentes an 55 pluriparen Kühen der Rasse SMR in Anbindehaltung mit einer Milchleistung von 4092 kg FCM in der letzten Laktation im Spätherbst durchgeführt. Die Fütterung basierte auf Luzerne, Grünmais, Welksilage, Rübenblatt, Sommerroggen, MI, Stroh und Mineralstoffgemisch. Bei ausgeglichenem PEQ erhielten die Tiere in der Trockenperiode gegenüber den Richtlinien des DDR-Futtermittelbewertungssystems (FMBS) weitgehend entsprechende (Gruppe I, reduziert (ab 2. W. a.p.) (Gruppe II) und vermehrt (Gruppe III) Energie. Eine IV. Gruppe wurde "Stallüblich" versorgt (Abb. 38).

Post partum bestand in allen 4 Gruppen eine gewisse energetische Unterversorgung (86 - 96 % lt. FMBS).

8 sowie 4 - 2 W. a.p. und 2, 4 sowie 8 W. p.p. wurde vormittags venöses Blut (V. jugulares) zur Bestimmung der Gesamtlipide, Triglyceride, FFS, Glucose, KK, des Bilirubins sowie der ASAT entnommen. Eine Leberbiopsie war unter den Versuchsbedingungen nicht möglich. Neben den genannten klinisch-chemischen Parametern wurden die Lebendmasseentwicklung der Kühe, die Geburtsmasse der Kälber, die 100-Tage-Milchleistung sowie der Besamungsindex (BI) und die Zwischenstragezeit (ZTZ) ermittelt.

3.2.2.1.2. Ergebnisse

In Abb. 20 sind die Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen einschließlich der statistischen Prüfung sowie in Tab. 12 die Körpermasse- (KM) Entwicklung und Leistungskriterien dargestellt.

In der Gruppe I, die weitgehend nach den Angaben des FMBS, versorgt wurde, fielen hohe KK- und Bilirubinkonzentrationen 4 und 8 W. p.p. auf. Die energetisch in den letzten 2 W. a.p. unterversorgte Gruppe II zeigte bei FFS, Bilirubin und KK die höchsten Konzentrationen bzw. bei der ASAT die höchsten Aktivitäten aller untersuchten Gruppen (außer KK). Die erreichten Niveaus sind pathologisch. Ihre Erklärung finden diese Veränderungen in dem bereits a.p. stattfindenden starken KM-Verlust (Tab. 12) (\bar{x} = 8,4 kg; in Gruppe I = + 9,4 kg, in Gruppe III = + 59,5 kg), so-daß schon zum Zeitpunkt der Geburt mit einer starken Leberverfettung zu rechnen ist. Das Geburtsgewicht der Kälber (\bar{x} = 40,8 kg) war gegenüber Gruppe I (\bar{x} = 44,2 kg) deutlich (sss) niedriger, desgleichen die 100-Tage-Milchleistung (1618,4 kg gegenüber 1799,6 kg FCM).

Die a.p. energetisch überversorgte Gruppe III erreichte ebenfalls sehr hohe Bilirubin- und die höchsten KK-Konzentrationen, die einer subklinischen Ketose entsprachen. Obwohl die Gruppe den signifikant höchsten KM-Zuwachs a.p. (+ 59,5 kg) sowie die größte -abnahme (- 62,3 kg) p.p. aufwies, wurde dieser intensive Energieumsatz nicht in entsprechender Milchleistung (100-Tage = 1761,9 kg FCM) wirksam. Auch die Geburtsmassen der Kälber waren mit $37,7 \pm 4,0$ deutlich (I : III sss) niedriger als in den Gruppen I und II). Die "stallüblich" gefütterte Gruppe IV fiel durch hohe FFS-, Bilirubin- und KK-Konzentrationen auf. Mit 1679,9 kg FCM lagen die zweitniedrigste 100-Tage-Leistung sowie mit 38,8 kg auch die zweitniedrigsten Geburtsmassen der Kälber vor.

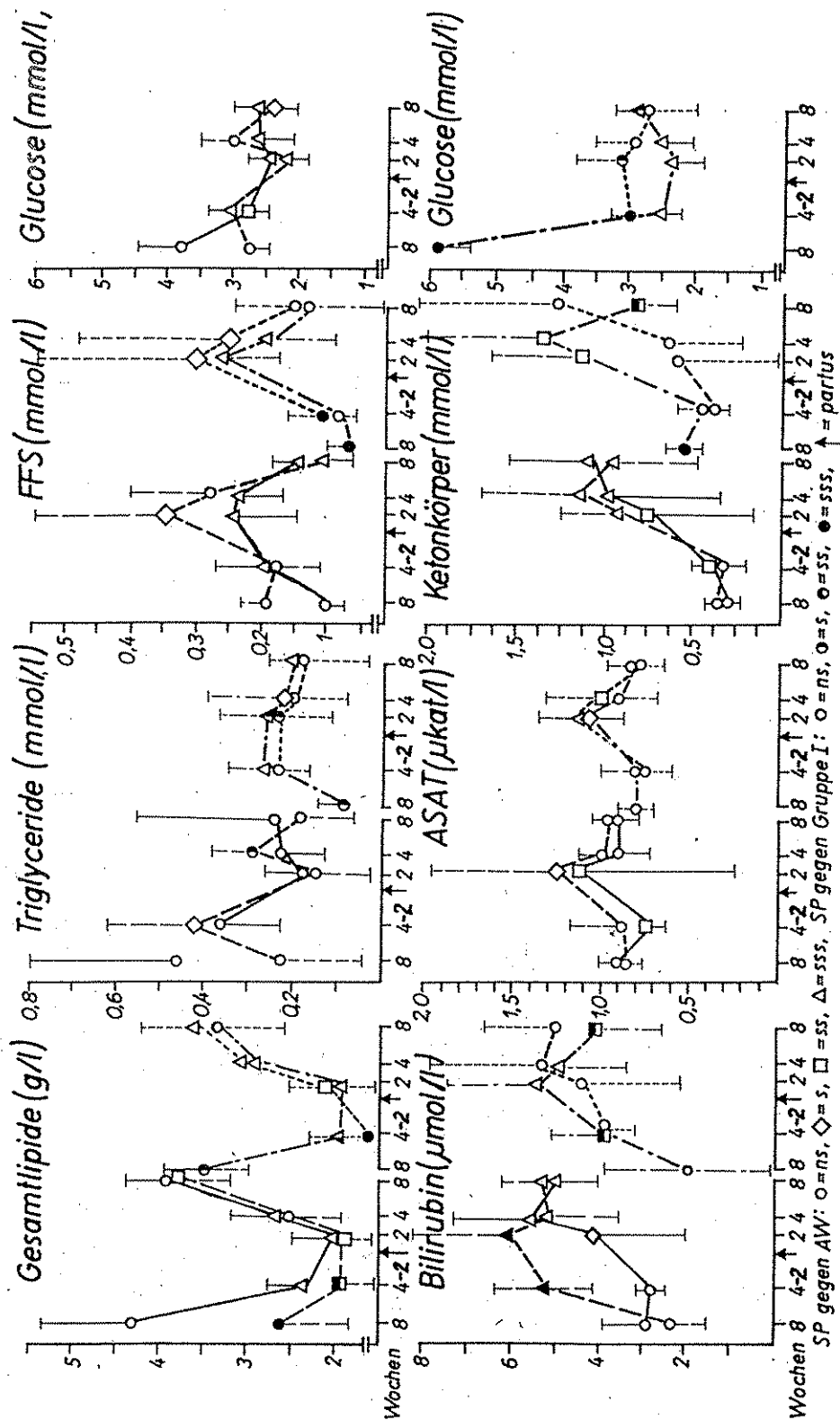


Abb. 20: Verhalten ausgewählter Stoffwechselformen im peripartalen Zeitraum bei pluri-
 paren SMR-Kühen mit unterschiedlicher Energieversorgung ante partum.

8. - 2. Woche a. p.:	
$\circ - \circ$ = Gruppe I (n = 15): 4,3 - 5,5 kEfr (104 - 114 % Li. FMBS)	2. Woche a. p. bis partus:
$\circ - \circ$ = Gruppe II (n = 15): 4,6 - 4,9 kEfr (100 - 106 % Li. FMBS)	5,4 kEfr (104 % Li. FMBS)
$\circ - \circ$ = Gruppe III (n = 13): 5,2 - 6,2 kEfr (124 - 128 % Li. FMBS)	4,8 kEfr (94 % Li. FMBS)
$\circ - \circ$ = Gruppe IV (n = 12): 5,0 - 5,6 kEfr (120 % Li. FMBS)	6,3 kEfr (124 % Li. FMBS)
PEQ: 133 - 175, Rf: 20 - 24 % in der TS.	7 kEfr (86 % Li. FMBS)
	7-8 kEfr (86-98 % Li. FMBS)

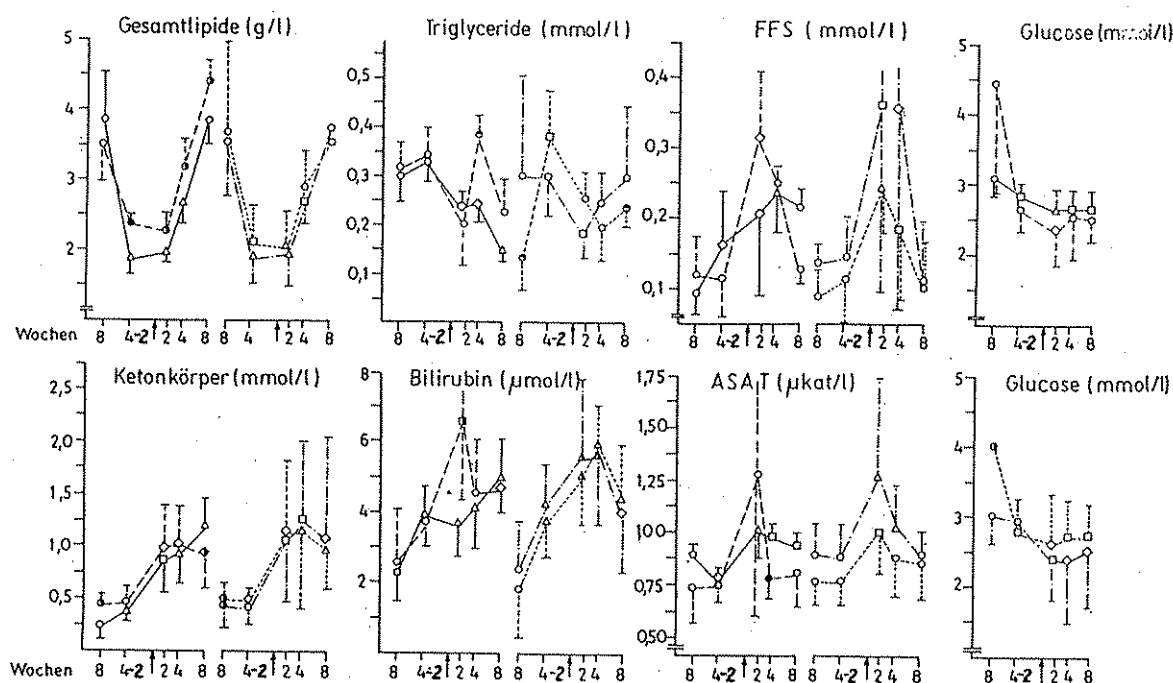
Die Ähnlichkeiten zu Gruppe III beruhen auf der gleichfalls a.p. vorliegenden energetischen Überversorgung. Die starke KK-Erhöhung 8 W. p.p. ist auf in dieser Gruppe zeitweilig verfütterte buttersäurehaltige Silage zurückzuführen. Die Fruchtbarkeitskriterien BI und ZTZ differierten zwischen den Gruppen nicht signifikant. In der Gesamtbilanz ist die nach dem FMBS gefütterte Gruppe I am besten zu bewerten; KM-Verlust bereits a.p. wirkte sich stark negativ aus.

Da bei o.g. Versuchsergebnissen keine direkte Korrelation zwischen KM-Verlust p.p. und Leistung sichtbar war, wurde eine gesonderte Auswertung des Untersuchungsmaterials nach dem KM-Verlust p.p. vorgenommen (Abb. 21): Klasse I bis 35 kg, Klasse II 36 - 50 kg, Klasse III 51 - 80 kg und Klasse IV mehr als 80 kg KM-Verlust.

Die Klassen II (- 42 kg) und III (- 67 kg) fielen durch sehr starke Konzentrationsanstiege des Bilirubins, der FFS sowie der ASAT-Aktivitäten auf, Klasse III außerdem durch hohe KK-Konzentrationen. Damit hatte nicht die Klasse mit höchstem KM-Verlust bei höchster Milchleistung die ungünstigsten Stoffwechselwerte, sondern die Kühe mit mittlerem KM-Verlust, bei denen andere Schadfaktoren wirksam wurden. So waren in Klasse II hauptsächlich Kühe der energierestriktiv gefütterten Gruppe II und der Gruppe mit hohem BS-Gehalt in der Silage. Klasse III setzte sich zu gleichen Teilen aus unter- und Überversorgten Kühen der Gruppen II und III zusammen. Der unterschiedliche KM-Verlust p.p. hatte auf den Blutspiegel der Gesamtlipide, TG, FFS, KK und Glucose keinen (denkbaren) abgestuften Einfluß. So war z.B. die Konzentration der FFS 2 W. p.p. in Klasse II und III zwar erheblich höher als die in Klasse I, in Klasse IV aber nur unwesentlich über Klasse I. Bis zur 8. W. p.p. fielen die FFS-Werte der Klassen II - IV in denselben Bereich ab, verblieben in

Tab. 12: Körpermasseentwicklung im peripartalen Zeitraum und Leistungskriterien von Kühen mit unterschiedlicher energetischer Fütterung ante partum

	n	Körpermasse (kg)				Kälber- masse (kg)	100 d.- Milch- leistg. (kg FCM)	BI	ZTS (d)
		8 Wo a.p.	8 Wo a.p. 1 d.a.p.	1 d.a.p. 1 d.p.p.	1 d.p.p. 8 Wo p.p.				
Gruppe I \bar{x}	15	543	+ 9,4	- 35,9	- 41,1	44,2	1799,6	2,6	103,9
$\pm s$		51	43,5	20,2	35,5	3,5	280,6	1,9	48,8
Gruppe II \bar{x}	15	527	- 8,4	- 29,0	- 50,4	40,8	1618,4	1,6	93,5
$\pm s$		52	21,5	24,3	31,5	6,7	257,0	1,2	31,9
Gruppe III \bar{x}	13	518	+59,5	- 54,9	- 62,3	37,7	1761,9	2,0	97,6
$\pm s$		62	30,5	31,2	30,6	4,0	217,4	1,0	37,2
Gruppe IV \bar{x}	-	-	(565 kg	- 50,6	- 46,8	38,8	1679,8	2,6	103,3
$\pm s$	12	-	37)	25,8	42,3	5,7	280,6	1,4	41,5
SP I : II	ns	ns	ns	sss	ns	ns	ns	ns	ns
I : III	ns	ss	ns	sss	sss	ns	ns	ns	ns
I : IV	-	-	ns	sss	s	ns	ns	ns	ns
II: III	ns	ss	s	ns	ns	ns	ns	ns	ns
II: IV	-	-	s	ns	ns	ns	ns	ns	ns
III:IV	-	-	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns



SP gegen AW: ○ = ns, ◇ = s, □ = ss, △ = sss, SP zeitgleiche Proben zu ○—○: ○ = ns, ◇ = s, □ = ss, △ = sss, ↑ = partus

Abb. 21: Verhalten ausgewählter Stoffwechselfparameter im peripartalen Zeitraum bei pluriparen SMR-Kühen, untergliedert nach KM-Verlust post partum:

○—○ = \bar{x} = 13,3 kg KM-Verlust, 16,4 kg FCM, n = 10; ◇—◇ = \bar{x} = 66,6 kg KM-Verlust, 17,8 kg FCM, n = 13;
 ○---○ = \bar{x} = 42,2 kg KM-Verlust, 17,3 kg FCM, n = 5; ○-----○ = \bar{x} = 97,7 kg KM-Verlust, 19,6 kg FCM, n = 10;

Klasse I hingegen auf mittlerem Niveau. Ähnlichkeiten bestanden im Verhalten der KK. Die Klassen II - IV erreichten das Konzentrationsmaximum nach 4 W., Klasse I erst nach 8 W. Offensichtlich repräsentierten die Kühe der Klasse I, die sich aus Tieren aller Gruppen zusammensetzte, einen Typ mit geringer Einsatz-, aber später steigender Milchleistung. Die Fruchtbarkeitsparameter waren in Klasse II am günstigsten (Tab. 13), wurden ^{aber} insgesamt mit steigendem KM-Verlust schlechter.

Tab. 13: Fruchtbarkeitsparameter bei Kühen mit unterschiedlichem KM-Verlust p.p.

	\bar{x} -kg KM-Verlust	BI $\bar{x} \pm s$		$\frac{Z}{\bar{x}}$	T $\pm s$	Z (d)	SP:BI- Klasse II:
Klasse I	13,3	2,1	1,2	98,1	38,1	s	
Klasse II	42,2	1,2	0,5	81,2	32,7	-	
Klasse III	66,6	2,4	1,6	100,5	36,9	s	
Klasse IV	97,7	2,6	1,8	107,5	44,4	s	

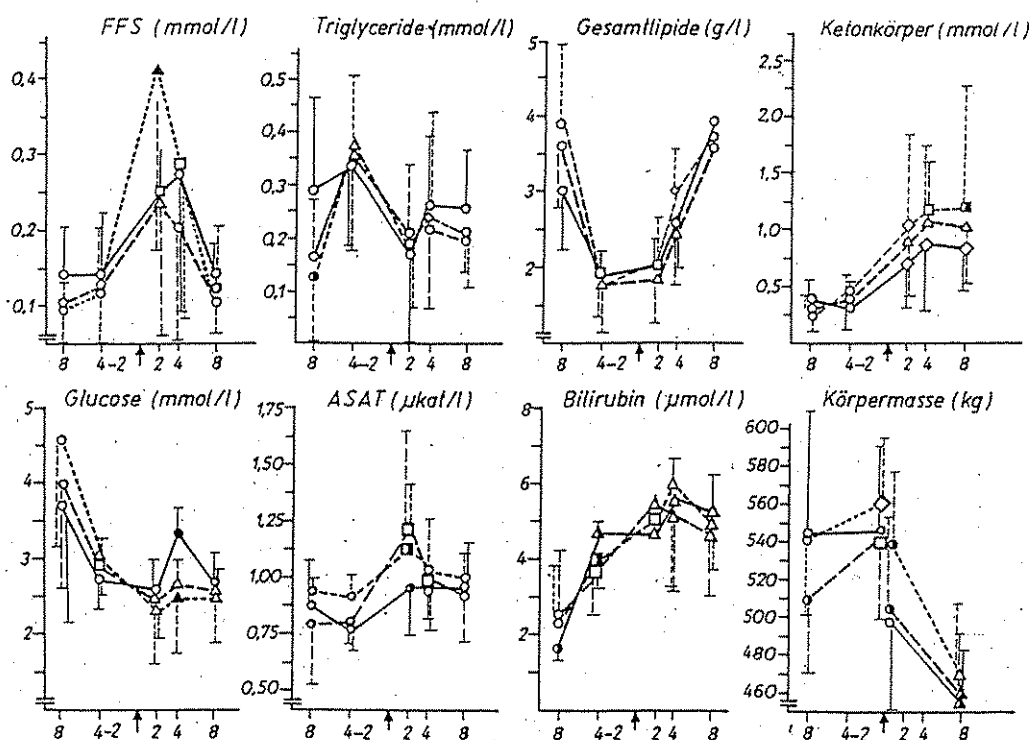
(SP übrige BI-Klassen sowie ZTZ gesamt - nicht signifikant)

Einer weiteren Analyse wurde die Grundgesamtheit hinsichtlich Milchleistung unterzogen, indem drei Leistungsgruppen (L.-Gruppen) gebildet wurden: 1500 kg FCM, 1500 - 1800 kg FCM und 1800 kg FCM/100 Tage (Abb. 22).

Die Milchleistung aller drei L.-Gruppen unterschied sich mit $\bar{x} = 1404 \pm 59$, $1681,6 \pm 87$ bzw. 2022 ± 176 kg FCM jeweils hochsignifikant. Die Körpermassen der L.-Gruppe I und III waren mit 546 und 543 kg im Mittel zu Beginn des Trockenstellens praktisch gleich, die der L.-Gruppe II mit 509 kg deutlich niedriger.

L.-Gruppe III nahm aber bis zum Partus $18,4 \pm 39,4$ kg zu. L.-Gruppe I nur $2,5 \pm 43,8$ kg, L.-Gruppe II $32,6 \pm 39,4$ kg).

Der postpartale KM-Verlust war in L.-Gruppe I (- 42,6 kg) und II (- 46 kg) fast gleich, in L.-Gruppe III signifikant höher (- 69,2 kg). Die Geburtsgewichte der Kälber differierten bei dieser L.-Gruppeneinteilung ebenfalls wenig (38,5 : 40,1 und 40,8 kg). Unter den Stoffwechselfparametern zeichnete sich für die FFS eine deutliche, für die Glucose, KK, Bilirubin und ASAT nachweisbare Leistungsabhängigkeit ab. Die höchste Leistung in L.-Gruppe III ging mit dem größten KM-Verlust parallel. Der BI ($2,0 \pm 1,5$; $2,2 \pm 1,3$; $2,0 \pm 1,8$) und die ZTZ ($100,0 \pm 42,5$; $101,7 \pm 35,9$; $98,9 \pm 31,2$ d) unterschieden sich statistisch nicht signifikant.



SP gegen AW : $\circ = ns$, $\diamond = s$, $\square = ss$, $\Delta = sss$, SP zeitgleicher Proben: $\circ = ns$, $\bullet = s$, $\ominus = ss$, $\odot = sss$,
Vergleich I : II in I; I : III in III; II : III in II; $\uparrow = partus$

Abb.22: Verhalten ausgewählter Stoffwechselfparameter im peripartalen Zeitraum bei pluri-
paren Kühen, differenziert nach 100-Tage-Milchleistung:

Gruppe I (n=9) < 1500 kg FCM (\bar{x} = 1404 \pm 59 kg, Geburts- 38,5 \pm 5,4 kg, Grup- 2,6) : ————
 Gruppe II (n=22) 1500-1800 kg FCM (\bar{x} = 1682 \pm 87 kg, masse d. 40,1 \pm 5,4 kg, pen- 2,5) : ————
 Gruppe III (n=13) > 1800 kg FCM (\bar{x} = 2022 \pm 176 kg, Kälber 40,8 \pm 4,0 kg, index 2,5) : ————

3.2.2.2. Diskussion

Z.Z. des Trockenstellens sind die Konzeptionsprodukte (Kalb, Fruchthäute, Geburtsflüssigkeiten) nach STAUFENBIEL et al. (1987) zu 25 % bzw. nach HENSELER u. JENTZSCH (1973) zu etwa 40 % angelegt. Bis zur Geburt erfolgt ein progressives Wachstum.

Die dem DDR-FMBS zugrunde liegenden Bedarfsnormen beinhalten in den letzten 60 Tagen der Trächtigkeit keine Energiereservenbildung bei der Kuh (HOFFMANN et al. 1974, BROCKMANN u. PIATKOWSKI 1986), d.h., der KM-Zuwachs in der Trockenperiode erfolgt durch das Wachstum der Konzeptionsprodukte und der Milchdrüse. Gegen Ende der Trockenperiode geht der Energieansatz der Tiere infolge begrenzten Futteraufnahmevermögens, rückläufiger Energieverwertung, progressiven Wachstums der Konzeptionsprodukte und deren Priorität zurück (FRERKING 1971, HENSELER et al. 1973, CHILLIARD et al. 1987). Die in vorliegenden Untersuchungen den geschilderten Bedingungen entsprechend versorgte Gruppe I erbrachte p.p. die besten Leistungen (Milch, Kälbermasse) bei geringstem KM-Verlust und günstigen Stoffwechselfparametern. Energetische Überversorgung (Gruppe III) führte zur größten KM-Zunahme im Versuch. Da in dieser Gruppe die Kälber mit der geringsten Geburtsmasse geboren wurden, erfolgte offensichtlich die stärkere Bildung von Energiereserven, die p.p. wieder schnell und umfassend (größter KM-Verlust p.p.) mobilisiert wurden. Dieser Stoffumsatz führte aber nicht zu höchster Milchleistung. Das schon a.p. ansteigende Bilirubin deutete analog der Befunde von HACKER u. SIERING (1978), UHLIG (1983) sowie GERLOFF et al. (1986) auf zunehmende Fettinfiltration der Leber hin. P.p. wurden in dieser Gruppe auch hohe Konzentrationen an FFS, KK und Bilirubin sowie ASAT-Aktivitäten erreicht. Diese Befunde erklären die unzureichende Milchleistung durch eine Einschränkung der Leberfunktion.

In denselben Trend ordnete sich die Gruppe IV ein.

Wird der von HOFFMANN et al. (1974) beschriebene Energiebedarf des Muttertieres und der Konzeptionsprodukte nicht gewährleistet, müssen bereits a.p. Körperreserven genutzt werden (CHILLIARD 1985). Die ungünstigen Auswirkungen auf Stoffwechselfparameter und Milchleistung demonstrierte Gruppe II. In ihr wurden die höchsten FFS- und Bilirubinkonzentrationen sowie ASAT-Aktivitäten gemessen. FFS und KK verdeutlichten das Energiedefizit, Bilirubin und die ASAT die negativen Auswirkungen auf die Leberfunktion. Somit ist zu resümieren, daß auch bei Kühen mit mittlerem Leistungsniveau eine energetische Überversorgung in der Trockenperiode die Leberfunktion wie die realisierte Leistung (Kälber, Milch) negativ beeinflusst. Eine energetische Unterversorgung unmittelbar vor der Geburt hat für den Leberstoffwechsel und die Milchleistung noch ungünstigere Auswirkungen.

Die Ordnung der Untersuchungsergebnisse in vier Klassen nach dem KM-Verlust p.p. zeigte zwar parallel zum Ausmaß desselben einen statistisch zu sichernden Anstieg der Milchleistung (Abb. 21), die ungünstigsten Stoffwechselfparameter (FFS, Bilirubin, ASAT, Glucose) lagen aber in den Klassen II und III vor. Die in positiver Korrelation zur Energiebilanz stehenden Triglyzeride (CHILLIARD 1985) wiesen in Klasse IV einen hohen Energieansatz a.p. aus, der mit $\bar{x} = 38,3 \pm 39,0$ kg KM-Zuwachs in dieser Klasse auch am höchsten war. Trotz des hohen KM-Verlustes p.p. von $\bar{x}=97,7$ kg wiesen die FFS und die ASAT ein günstigeres Bild als das der Klassen II und III aus. Allerdings ist Tab. 13 ein mit steigendem KM-Verlust verbundener ungünstiger Einfluß auf die Fruchtbarkeitsparameter zu entnehmen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den von KONDRACHIM (1976), REID et al. (1979), HARASZTI et al. (1980b, 1982), ROWLANDS u. REID (1982), STÖBER u. DIRKSEN (1982), sowie NAGY et al. (1984) mitgeteilten.

Bei der Analyse der Grundgesamtheit nach der Milchleistung war in der L.-Gruppe der höchste Ertrag, die zu Beginn des Trockenstellens bereits eine gute KM ($\bar{x} = 543$ kg) aufwies und während der Trockenperiode noch um $\bar{x} = 18,4$ kg zunahm. Diese L.-Gruppe mobilisierte p.p. den höchsten KM-Anteil, ohne schlechtere Fruchtbarkeitsleistungen als die L.-Gruppe I und II zu haben. Die niedrigste Milchleistung hatte die L.-Gruppe I, deren KM in der Trockenperiode praktisch konstant blieb, d.h. der Konzeptuszuwachs wurde zulasten der Gesamt-KM realisiert. Diese bereits a.p. bestehende negative Energiebilanz fand in bereits auch a.p. erhöhtem Bilirubin (sss) seinen Ausdruck, in der ASAT-Aktivität hingegen nicht.

Obwohl statistisch nicht gesichert, außer bei den Triglyceriden, zeigten z.Z. des Trockenstellens 8 W. a.p. die Parameter FFS, Triglyzeride, Gesamtlipide, KK und Glucose eine L.-Gruppen-abhängige Differenziertheit, die ihren Beziehungen zur Energiebilanz folgt (HENSELER et al. 1973, SCHIEMANN et al. 1974, CHILLIARD et al. 1983, CHILLIARD 1985). Während bei den Triglyceriden und Gesamtlipiden im weiteren Trächtigkeits- sowie Laktationsverlauf eine Nivellierung erfolgte, prägte sich bei der Glucose und besonders bei den KK p.p. eine deutliche leistungsabhängige Differenzierung aus. Der Trend zur ketotischen Stoffwechsellaage wurde zwar durch die leichte energetische Unterversorgung aller Versuchsgruppen gefördert, die von vielen Autoren (u.a. BELJAJEW 1976, BAIRD 1977, GORANOW 1982, KAUPPINEN 1983, ANDERSON u. EMANUELSON 1985) beschriebene Abhängigkeit des KK-Spiegels von der Milchleistung kam in den verschiedenen L.-Gruppen deutlich zum Ausdruck. Dabei waren sowohl die höchsten KK- als auch Bilirubinkonzentrationen in der L.-Gruppe III vorhanden.

Analysiert man die bei den drei Ordnungsvarianten gefundenen Maximalwerte, so waren die höchsten mittleren Bilirubinkonzentrationen ($\bar{x} = 6,6 \pm 2,2 \mu\text{mol/l}$) sowie ASAT-Aktivi-

täten ($\bar{x} = 1,28 \pm 0,72$ $\mu\text{kat/l}$) in Klasse II (KM-Verlust zwischen 36 - 50 kg p.p.) 2 W. p.p. zu verzeichnen, die höchsten KK-Konzentrationen ($\bar{x} = 1,35 \pm 0,70$ mmol/l) traten in Gruppe III (energieübersorgt a.p.) und die maximalen FFS-Konzentrationen ($\bar{x} = 417,5 \pm 235,9$ $\mu\text{mol/l}$) 2 W. p.p. in der L.-Gruppe III mit dem größten Milchertrag auf. Obwohl die Differenzen zu Höchstwerten in anderen Gruppen z.T. nicht erheblich sind, wiesen die o.g. Maximalwerte darauf hin, daß Über- und Unterversorgung a.p. (zu gleichen Teilen in Klasse II vertreten) die Leberfunktion p.p. stark belasten, die höchsten Milchleistungen mit den FFS-Maximalwerten, nicht aber mit den des Bilirubins und der ASAT, gekoppelt sind und daß die KK-Maximalwerte, ähnlich wie die des Bilirubins und der ASAT, bei Energieübersorgung a.p. zu beobachten sind.

3.2.2.3. Schlußfolgerungen

- In einem Produktionsexperiment erbrachten die Kühe die höchste 100-Tage-Milchleistung und die Kälber mit der höchsten Geburtssmasse, die entsprechend den Richtlinien des DDR-Futtermittelbewertungssystems (FMBS) während der Hochträchtigkeit gefüttert wurden.
- Die bei den nach dem DDR-FMBS gefütterten Kühe untersuchten Stoffwechselfparameter Bilirubin, ASAT, FFS, Ketonkörper und Glucose waren im Vergleich mit denen bei a.p. über- oder unterversorgten Kühen am günstigsten. Allerdings verursachte eine ungenügende Energieversorgung p.p. auch bei dieser Gruppe eine ketotische Stoffwechsel-lage.
- Die schlechtesten Leistungsergebnisse traten in der ab 2. W. a.p. unterversorgten Gruppe auf. Schon a.p. beträchtlich steigende Bilirubin- und hohe FFS-Konzentrationen sowie ASAT-Aktivitäten p.p. deuten auf eine stärkere Leberverfettung in dieser Gruppe hin.

- Ähnlich ungünstige Befunde traten vor allem beim Bilirubin und den Ketonkörpern auf, wenn die Kühe a.p. energetisch überversorgt (11 kg Milch) wurden.
Diese Kühe brachten auch die leichtesten Kälber zur Welt. Somit schlug sich Energieüberschuß in der Fütterung a.p. nicht in hohen Leistungen um, sondern zeigte negative Auswirkungen auf den Stoffwechsel inklusive Leberfunktion.
- Eine Analyse nach dem Körpermasse- (KM) verlust p.p. ergab, daß dieser in positiver Beziehung zur Milchleistung, aber in negativer zu den Fruchtbarkeitskriterien Besamungsindex und Zwischentragezeit steht. Die ungünstigsten Stoffwechselparameter, besonders Bilirubin und ASAT, waren nicht in der Klasse mit höchstem KM-Verlust p.p. und größter Milchleistung zu verzeichnen, sondern in den Klassen mit mittlerem KM-Verlust, die sich vor allem aus energie- über- und unterversorgten Kühen zusammensetzten.
- Die Auswertung nach dem Milchertrag zeigte, daß die beste Leistungsgruppe z.Z. des Trockenstellens eine gute Kondition hatte, bis zum partus noch an KM zunahm und p.p. den höchsten KM-Verlust aufwies.
Damit verbunden waren gegenüber den anderen Leistungsgruppen deutlich höhere FFS- und Ketonkörperkonzentrationen 2 bzw. 8 W. p.p.
- Die schlechteste Leistungsgruppe veränderte während der Trockenperiode die KM nicht; das in dieser Zeit stark ansteigende Bilirubin demonstrierte die negativen Folgen durch die energetische Unterversorgung a.p.
- Z. T. statistisch gesicherte Differenzen in Abhängigkeit von der Milchleistung waren bei den Parametern FFS, Ketonkörper, Glucose und ASAT zwischen den Leistungsgruppen feststellbar. Gesamtlipide und Triglyceride zeigten hingegen ein weitgehend einheitliches Verhalten in allen Gruppen.

3.2.3. Einfluß permanenter energetischer Unterversorgung post partum auf die Leberfunktion bei Kühen mittlerer Leistung in Laufstallhaltung

3.2.3.1. Eigene Untersuchungen

3.2.3.1.1. Material und Methodik

22 SMR-Kühen der 4. bis 6. Laktation mit einer mittleren Jahresleistung von 4500 kg FCM wurden wegen Problemen in der Futterversorgung im peripartalen Zeitraum kontrolliert. Die Fütterung basierte auf Anwelk- und Maissilage, Luzerne, Schnitzel, Heu, Stroh und MI. Die Futterkennwerte der Rationen in den Zeiträumen der Probenentnahmen enthält Tab. 14.

Tab. 14: Kennwerte der Futterrationen von Kühen eines Betriebes 8 Wochen ante bis 8 Wochen post partum

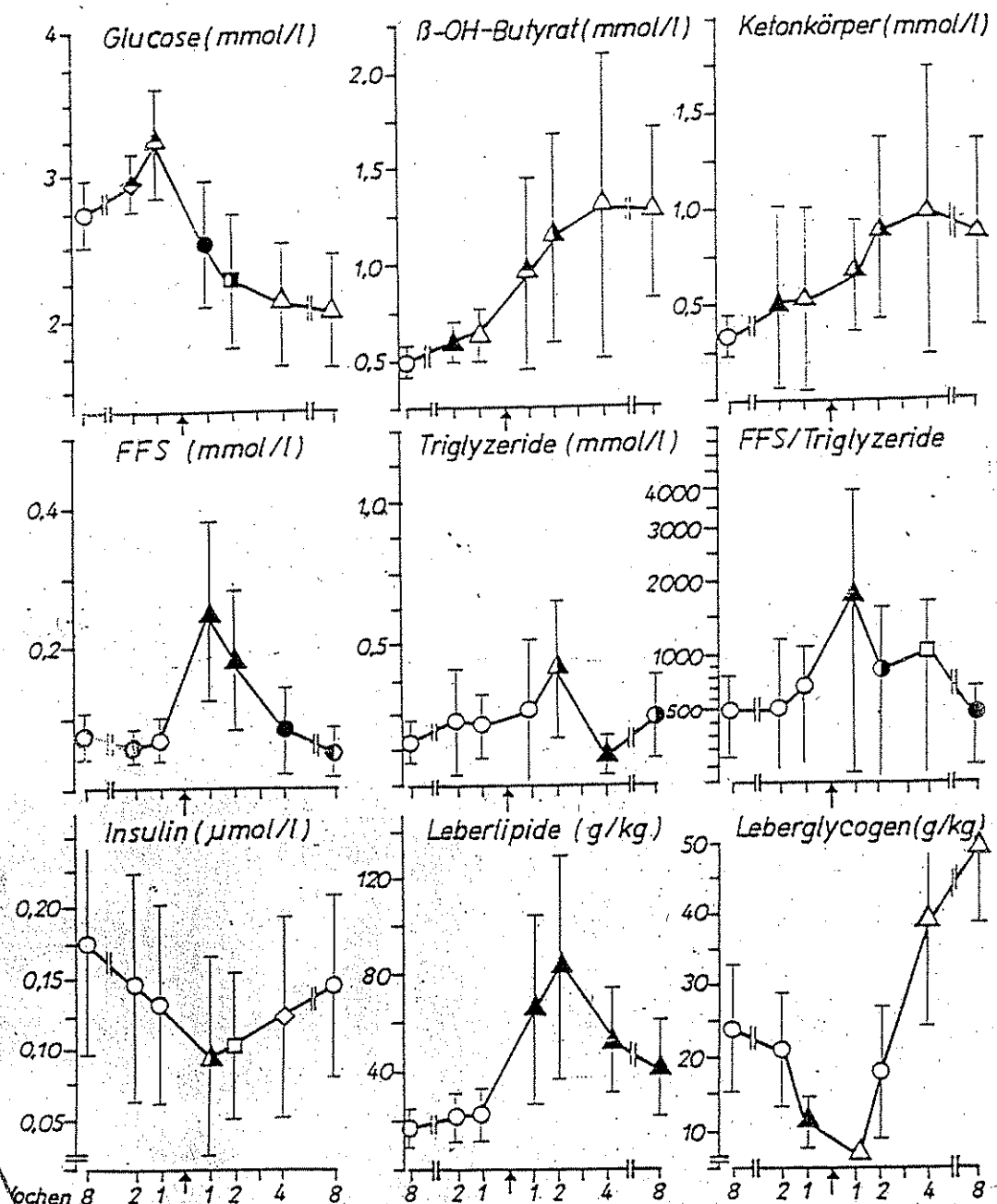
	Wochen ante partum			Wochen post partum			
	8	2	1	1	2	4	8
kEFr	5,45	7,00	5,61	6,14	5,98	5,37	5,96
gvRP	882	1409	1322	1309	1247	1215	1047
PEQ	170	207	235	213	208	226	181
kg TS	11,1	12,9	9,50	10,3	10,1	10,3	11,2
<hr/>							
kg Milch aus EFr	8,6	14,1	9,2	11,0	10,5	8,9	10,4
kg Milch aus vRP	9,7	18,5	17,0	16,8	15,8	15,3	12,5
Differenz (dMEP)	1,1	4,4	7,8	5,8	5,3	6,4	2,1
Differenz (kEFr) zu Bedarf	+0,8	+ 1,3	+ 0,1	- 3,4	- 3,5	- 4,1	- 3,7

Zur Bestimmung der in den Abb. 23 und 24 ausgewiesenen klinisch-chemischen Parameter wurden 8, 2 und 1 W. a.p. sowie 1, 2, 4 und 8 W. p.p. Blut aus der V. jugularis sowie Lebergewebe per Nadelbiopsie vormittags 2 - 3 Stunden nach der Fütterung entnommen.

3.2.3.1.2. Ergebnisse

Abb. 23 zeigt die Verlaufskurven von Parametern des Kohlenhydrat-Fettstoffwechsels sowie des Insulins. Der Glucose-Spiegel stieg vom Trockenstellen bis 1 W. a.p. hochsignifikant an, um p.p. kontinuierlich bis gegen den hypoglykämischen Bereich abzufallen. BHB und die KK hatten einen nahezu identischen Kurvenverlauf ($r = 0,98$). Bei beiden Kriterien setzte bereits a.p. ein Konzentrationsanstieg (sss) ein, der sich p.p. bis in den Bereich der subklinischen Ketose fortsetzte und bis 8 W. p.p. in diesem Bereich verblieb. Die negative Korrelation zur Glucose ($-0,91$ bzw. $-0,82$, sss) verdeutlichte die Belastung des Energiestoffwechsels. Die Konzentration der FFS stieg p.p. sprunghaft mit dem Maximum (sss) 1 W. p.p. an. 4 W. p.p. wurde bereits das Niveau des Trockenstellens erreicht. Die Triglyceride des Plasmas wichen nur 2 (sss, erhöht) und 4 W. (sss, erniedrigt) p.p. vom Niveau des Trockenstellens ab. Das Minimum ging parallel mit den Maxima des BHB und der KK, zu diesen Parametern bestanden aber keine gesicherten Korrelationen. Der Quotient FFS/TG (FTG) (halblogarithmische Darstellung in Abb. 23) korrelierte hochsignifikant mit dem FFS ($0,85$), aber nicht mit BHB und KK.

In der Leber entsprach der Konzentrationsverlauf der Gesamtlipide weitgehend dem der FFS im Plasma ($r = 0,74$, ss). Die Leberlipide stiegen a.p. (ns) leicht an, erreichten mit $\bar{x} = 86,2 \text{ g/kg}$ 2 W. p.p. das Maximum und waren auch 8 W. p.p. noch gegenüber dem AW erhöht (sss). Das Leberglycogen zeigte eine umgekehrte, zeitlich versetzte Dynamik ($r = -0,17$). Seine Konzentration sank bereits a.p. (sss), erreichte das Minimum 1 W. p.p. ($< 10 \text{ g/kg}$), hatte aber 2 W. p.p. das Ausgangsniveau bereits erreicht, um bis 8 W. p.p. weiter anzusteigen. Es korrelierte signifikant indirekt mit der Plasmaglukose ($-0,69$), den FFS ($-0,69$) und positiv mit dem GEW ($0,69$). Der Korrelationskoeffizient zu dMEP betrug $-0,53$ (ss).



8 Wochen ante bis 8 Wochen post partum.
 = partus, ○ = ns, ◇ = s, □ = ss, △ = sss. (SP: jeweiliger Probenwert gegen AW)
 ns, ● = s, ◐ = ss, ● = sss (SP: jeweiliger Probenwert gegen vorausgegangenen)
 23: Stoffwechselformen pluriparer SMR-Kühe (n=22, Einsatzleistung $\bar{x} = 23,8$ kg FCM) 8 Wochen ante bis 8 Wochen post partum.

Das Insulin im Plasma fiel vom Trockenstellen kontinuierlich bis 1 W. p.p. ab (sss), um bis 8 W. p.p. wieder in den Bereich des AW anzusteigen.

Seine regulatorische Bedeutung wird aus vielen, statistisch gesicherten Korrelationen deutlich: - 0,88 ASAT, - 0,87 Leberlipide, - 0,85 GLDH, - 0,84 FFS, - 0,82 LGQ, - 0,80 FTG, - 0,80 Bilirubin, - 0,78 dMEP, - 0,64 KK, - 0,63 vRP, - 0,60 BHB, - 0,56 PEQ, - 0,52 TG. Es dominierten die Beziehungen zum Fettstoffwechsel und davon abhängiger Kriterien (ASAT, Bilirubin).

In Abb. 24 sind Parameter des Eiweißstoffwechsels, der Leberfunktion und die Futterkennwerte EFr und PEQ wiedergegeben. Das p.p. kontinuierlich ansteigende GEW (ss, sss) zeigte auffällige Beziehungen zu Glucose ($r = -96$), BHB ($r = 94$), KK ($r = 91$), dem Leberglycogen ($r = 0,69$) sowie -lipiden ($0,67e$). Die Verlaufskurve des Harnstoffes im Plasma ließ wenig Ähnlichkeiten mit anderen Parametern erkennen.

Unter den Kriterien der Leberfunktion verdeutlichte der LGQ die peripartalen Veränderungen besonders deutlich. Er stieg bereits 2 und 1 W. a.p. hochsignifikant und erreichte den AW erst 8 W. p.p. Mit den FFS, dem FTG, der GLDH und der ASAT korrelierte der LGQ enger als die Lipide der Leber. Das Bilirubin stieg p.p. im Zeitraum 1 - 4 W. an (sss), überstieg im Mittel 5 μmol nicht. Die engsten korrelativen Beziehungen hatte Bilirubin zu den Leberlipiden ($0,87e$), der ASAT ($0,84e$) dem FTG ($0,82$), den FFS ($0,80$) und Insulin ($-0,80$). Noch engere Beziehungen besaß die ASAT zu den Kriterien des Fettstoffwechsels: FFS + $0,94$, Leberlipide $0,90e$, LGQ $0,90$, Insulin - $0,88$. Bemerkenswert eng war auch die Beziehung zur GLDH ($r = 0,98$) und dem Bilirubin. Die GLDH stieg p.p. mit Maximum 1 W. p.p. an (sss) und fiel im Laktationsverlauf wieder leicht ab.

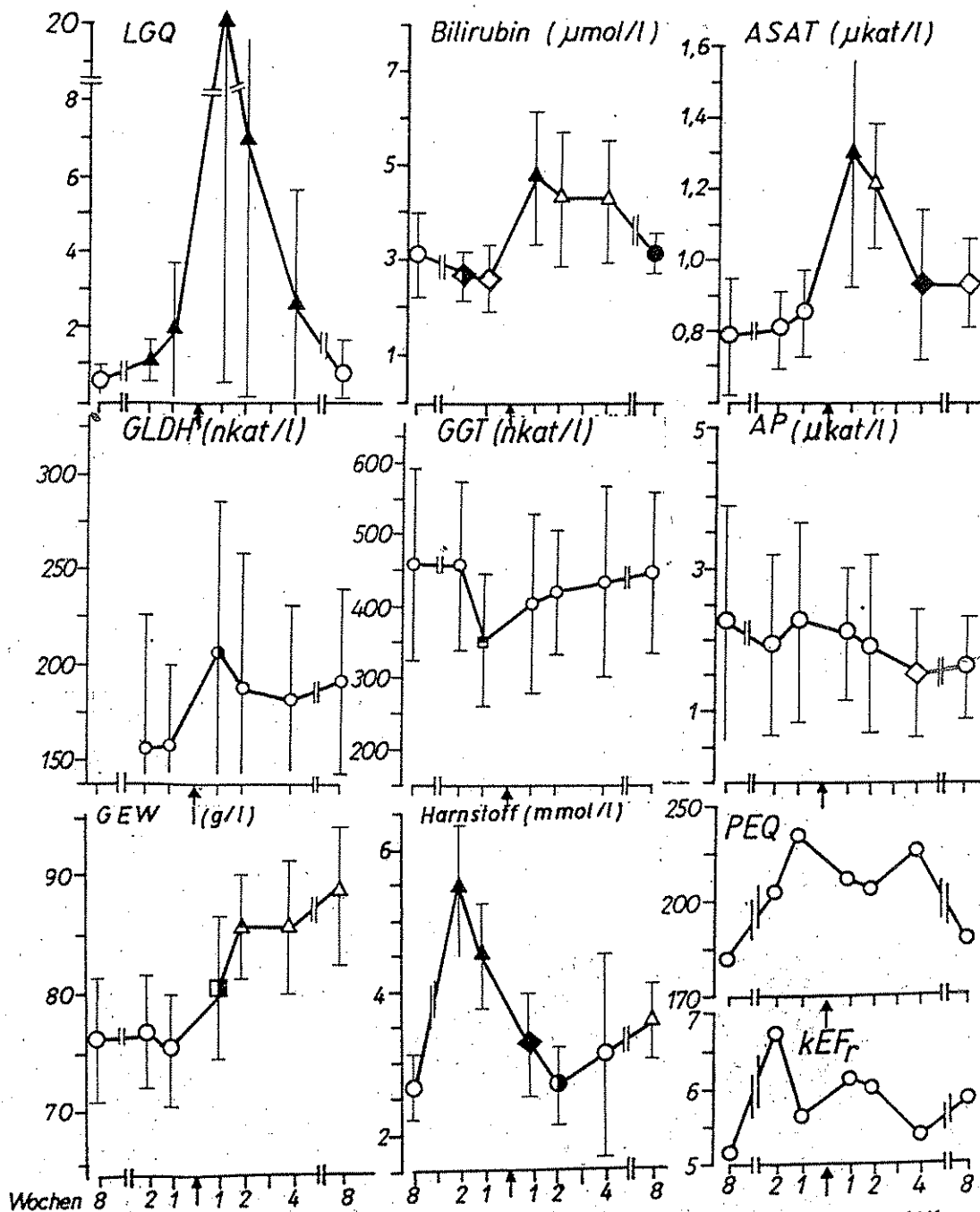


Abb. 24: Stoffwechselformen pluriparer Kühe ($n=22$, Einsatzleistung $\bar{x}=23,8\text{kg}$ FCM) und Futterkennwerte 8 Wochen ante bis 8 Wochen post partum

Auf die hochsignifikanten Korrelationen zu den Parametern des Fettstoffwechsels sowie zur ASAT wurde bereits oben verwiesen. Der Verlauf der GGT im Untersuchungszeitraum war uncharakteristisch.

Unter den ausgewerteten Futterkennwerten hatte die absolute EFr-Menge keine verwertbaren Korrelationen zu den untersuchten Parametern. Beim vRP war lediglich mit $r = -0,63e$ zum Insulin eine statistisch zu sichernde Beziehung zu ermitteln. Die Einsatzleistung der Kühe war mit $\bar{x} = 23,8$ kg FCM im Verhältnis zur energetischen Versorgung gut (Tab. 14). Die Differenz zwischen Energiebedarf und -verabreichung betrug bis zu 4,1 kEFr. Es ließen sich sehr enge Korrelationen zwischen dem Grad der Energieversorgung (61,7 %) sowie verschiedenen Stoffwechselparametern berechnen: z.B. zu BHB - 0,96e, KK - 0,91e, Leberlipide - 0,91e, GEW - 0,87e, Glucose 0,86e und Insulin 0,71.

Aus klinischer Sicht ist hervorzuheben, daß 3 Kühe an Gebärpapese erkrankten, 2 Totgeburten auftraten, im 4. Laktationsmonat 2 Kühe geschlachtet wurden (Kachexie, Tarsitis), 5 Kühe als zuchtuntauglich eingestuft wurden, und nur 11 Kühe innerhalb von 3 Monaten konzipierten (BI = 1,6, ZTZ = 79,4 d).

Abb. 25 enthält eine Auswertung von $\bar{x} \pm s$ bei den 7 Probenentnahmen abweichender Ergebnisse des Untersuchungsspektrums von A: 4 Kühen, die bei der ersten Besamung konzipierten sowie von B: den 2 geschlachteten und 5 zuchtuntauglichen Kühen.

Die Einsatzleistung von A (24,1 kg FCM) und B (23,6 kg FCM) unterschieden sich nur gering. Lediglich die KK, GGT und das Leberglycogen war in Gruppe B erheblich häufiger verändert als in Gruppe A. Umgekehrt überwogen in Gruppe A gegenüber B Veränderungen der FFS, des BHB, der Glucose, des Insulins, der GLDH und der AP.

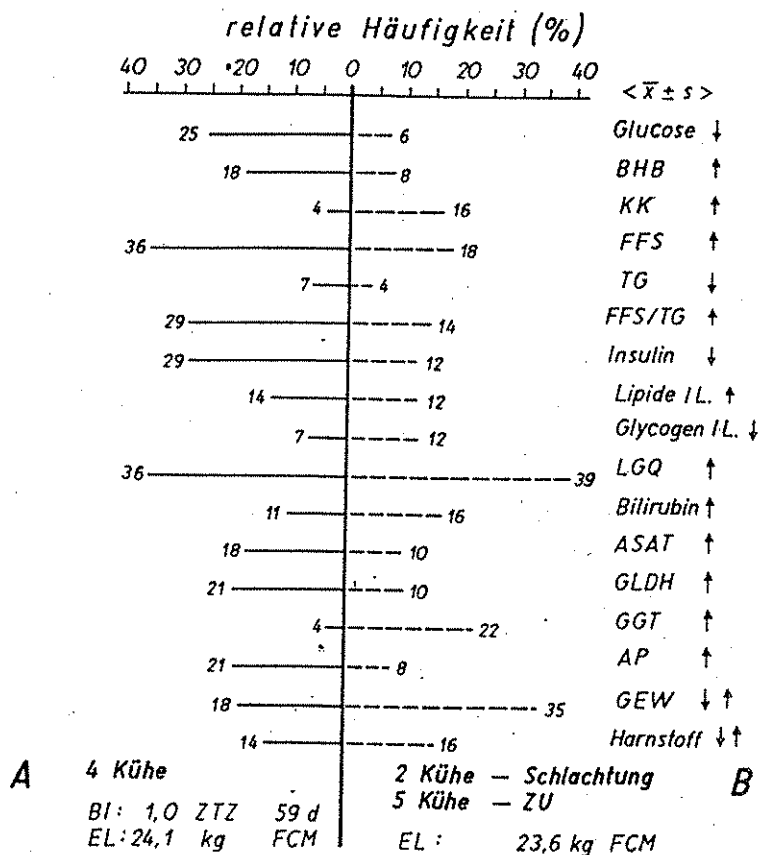


Abb. 25: Abweichungen (%) von $\bar{x} \pm s$ klinisch-chemischer Parameter bei Kontrollen 8, 2 und 1 Woche a.p. sowie 1, 2, 4 und 8 Wochen p.p. bei 4 mit der 1. Besamung konzipierenden Kühen (A) sowie bei 2 geschlachteten und 5 ZU-Kühen (B).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß app. signifikante Veränderungen von Glucose, BHB, KK, LGQ und Harnstoff (Erhöhung) sowie Glycogen, Bilirubin und GGT (Erniedrigung), p.p. von BHB, KK, FFS, FTG, Leberlipiden, LGQ, Bilirubin, ASAT, GEW und GLDH (Erhöhung) sowie Glucose (Erniedrigung) festgestellt wurden. P.p. unterschiedlich bewegten sich Glycogen, Insulin und Harnstoff. Keine und geringe Veränderungen waren bei den Triglyzeriden, der GGT und AP vorhanden.

3.2.3.2. Diskussion

Die a.p. weitgehend (z.T. Proteinüberschuß) entsprechend des DDR-FMBS versorgten Kühe befanden sich in einer guten Kondition. Zum bei Verlaufsuntersuchungen oft nicht erfaßten Zeitpunkt 1 W. a.p. waren statistisch gesicherte Abweichungen feststellbar, die auf ^{eine} Störung des Energiestoffwechsels hindeutete: Anstieg der KK, der Glucose, des LGQ und Abfall des Glycogens. Der gegensätzliche Verlauf von Glucose und Insulin ist auffällig. Der Glucoseanstieg a.p. wird mit dem die Geburt auslösendem, erhöhten Glucocorticoidspiegel in Verbindung gebracht (VOIGT et al. 1973, EULENBERGER 1984). Die von ZJUPKO et al. (1981), BLUM et al. (1983), GIESECKE et al. (1983, 1986, 1987), STANGASSINGER et al. (1983, 1985) sowie SHAROV et al. (1987) beschriebenen Veränderungen des Insulins (Abnahme seiner Konzentration sowie der Rezeptoraffinität) werden peripartal als prädisponierend für das FMS angesehen und von diesen Autoren als "Diabetes der Hochleistungskuh" bezeichnet. Sie könnten auch Ausdruck der energetischen Unterversorgung trotz ausreichenden Futterangebotes (SCHIEMANN et al. 1974) (steigende KK a.p.) sein. Allerdings stiegen in vorliegenden Untersuchungen 1 W. a.p. die FFS noch nicht an, wie z.B. von HARASZTI et al. (1980a, b, 1982), GAAL (1983) sowie GERLOFF et al. (1986) beschrieben. Bilirubin und die untersuchten Enzyme bewegten sich a.p. in physiologischen Bereichen und gaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion. Der vorliegende Abfall des GEW a.p. wird in der Literatur als typisches Verhalten vor der Geburt charakterisiert (UNGLAUB 1971, VOIGT 1973, GARIBAY-VILLA 1978, VOSS 1978, COENEN 1979, LOTTHAMMER 1979, UHLIG et al. 1988). Der Anstieg des Harnstoffes im Blut muß in Verbindung mit dem hohen FEQ a.p. als den Energiehaushalt belastend angesehen werden.

Die Energieversorgung erfolgte p.p. im Mittel zu 60,9 %. Im Ergebnis der intensiv einsetzenden Lipolyse stiegen die

FFS auf max. $0,254 \pm 0,124$ mmol/l 1 W. p.p. an. Sie liegen im Bereich der unter 3.2. beschriebenen, lt. FMBS versorgten Gruppe I, fallen aber schneller als diese ab, d.h. es findet ein größerer Umsatz der FFS statt. Konzentrationsbereiche von 0,76; 1,40 bzw. 1,50 mmol/l, wie sie z.B. ROWLANDS u. REID (1982) HARASZTI et al. (1982) sowie GAAL et al. (1983) beim FMS beschrieben, wurden aber nicht erreicht. Die Leberlipide nahmen mit 86,2 g/kg die maximale Konzentration erst 2 W. p.p. ein. Nach KARSAI u. SCHÄFER (1984), die den Leberlipidgehalt bei gesunden Kühen p.p. mit $68 \pm 8,9$ g/kg bezifferten, liegt damit die von uns untersuchte Gruppe im pathologischen Bereich erreichte aber die für das FMS beschriebene Größenordnung von 130 - 180 g/kg und mehr nicht. HUSVETH et al. (1982) fanden das Maximum der Lipideinlagerungen z.Z. des partus, STAUFENBIEL u. LÜGNER (1987) erst 3 W. p.p.

Die kontinuierlich p.p. abfallende Glucose- sowie parallel ansteigenden BHB- und KK-Konzentrationen wiesen eine ketotische Stoffwechsellaage aus. Die Leberverfettung hatte nicht ein derartiges Ausmaß erreicht, daß die KK-Synthese eingeschränkt wurde, wie es beim ausgeprägten FMS eingeräumt wird (HARASZTI et al. 1982, GAAL et al. 1983, SCHÄFER et al. 1988). Im KK-Verlauf bestehen zu den angebunden gehaltenen Kühen des Produktionsexperimentes keine wesentlichen Unterschiede. Der p.p. hochsignifikant ansteigende GEW-Gehalt im Blutplasma kann als Ausdruck stärkeren Proteinkatabolismus bewertet werden, der vor allem der Gluconeogenese dient (REID u. ROWLANDS 1982, STAUFENBIEL et al. 1987). Proteinquelle ist hauptsächlich die Muskulatur. Deren Volumen reduziert sich stark; z.T. wird Fett eingelagert (ROBERTS et al. 1981, ROBERTS 1982, STÖBER u. DIRKSEN 1982).

Die Enzyme ASAT u. GLDH, die unmittelbar 1 W. p.p. die im pathologischen Bereich liegende maximale Aktivität erreichten, wiesen zu diesem Zeitpunkt auf Leberschädigung hin.

Der Anstieg der Bilirubinkonzentration führte nicht bis in den pathologischen Bereich. Somit scheinen Störungen der Zell- (ASAT) und Organellen- (GLDH) Permeabilität stärker zu sein, als die intrahepatische Cholestase, die nach REID (1973) sowie REID et al. (1979) zum Konzentrationsanstieg des Bilirubins führt. Die engsten Korrelationen zum Lipidgehalt der Leber haben die ASAT ($r = 0,90e$) und das Bilirubin ($r = 0,87e$), - Befunde, die auch von REID u. COLLINS (1980), LOTTHAMMER (1982) sowie VRZGULA u. SOKOL (1982) berichtet wurden.

Die hohen BHB- und KK-Konzentrationen 4 und 8 W. p.p. wurden lediglich von niedrigen Glucosewerten begleitet, nicht von pathologischen ASAT- und Bilirubinwerten. Die energetische Unterversorgung der Kühe führte also nicht zu einer länger anhaltenden Leberverfettung, wie von HUSVETH et al. (1982) sowie GERLOFF et al. (1986) beim FMS berichtet, sondern eher über den Weg der Metabolisierung zur Energiegewinnung zu einem schnelleren Absinken des Lipidgehaltes. In Verbindung mit den unter 4. beschriebenen Ergebnissen kann deshalb JOHANNSEN et al. (1988) nur mit Einschränkungen zugestimmt werden, daß der Grad der Leberverfettung dem der Stoffwechselstörung parallel geht. In vorliegenden Untersuchungen wurde der größte Leberlipidgehalt 2 W. p.p., die höchste KK- und BHB-Konzentration 4 und 8 W. p.p. gemessen. Die Auswirkungen einer Futterrestriktion sind offensichtlich stark vom Laktationsstadium abhängig. Schon bei einer energetischen Unterversorgung um 20 % steigen die FFS innerhalb von 24 Stunden schnell an (ROBERTS 1982). Zwölf Tage p.p. führt selbst bei a.p. überfütterten Hochleistungskühen eine 15 - 20 %ige Futterrestriktion nicht zu klinischer Erkrankung, sondern bedarf der zusätzlichen Butanediol-Applikation (MILLS et al. 1986) bzw. Thyroxin-Gabe (HIBBITT 1966, HIBBITT et al. 1979) zur Erzeugung einer klinischen Ketose.

Bei energetischer Unterversorgung kulminieren die FFS schneller als die KK, dafür zeigen erhöhte KK-Konzentrationen eine längere Persistenz; die Glucosekonzentration wird weniger stark als die der KK beeinflusst (ROBERTS et al. 1978, REID et al. 1979, VIK-MO 1984a, b, c, d). Kühe mit höherer Leistung mobilisieren bei Futterrestriktion mehr Körperfett und FFS (REID et al. 1977, VIK-MO u. REFSDAHL 1984). Bei weitgehend gleicher Milchfettabgabe sinkt die Milchleistung und erreicht auch bei Wiederaufüttern nicht das Ausgangsniveau (VIK-MO 1984d, de BEER et al. 1986, JACOBI et al. 1986, 1987). Nach ROBERTS et al. (1978) wird eine ausgeglichene Unterernährung besser toleriert. Bei 60 % Energieversorgung p.p., wie in vorliegenden Erhebungen, beschrieben die Autoren einen schnellen Anstieg der FFS sowie deren Abfall wie in der normgerecht versorgten Gruppe. In Übereinstimmung mit der zitierten Literatur kann konstatiert werden, daß p.p. Energierestriktion um 20 - 40 % zwar zu einer stärkeren Lipomobilisation mit Zunahme des Lipidgehaltes in der Leber führt, extreme Konzentrationen wie beim FMS nicht erreicht werden, und eine schnellere Reduzierung zu beobachten ist. Erhöhte BHB- und KK-Konzentrationen zeigen deutlicher die energetische Unterversorgung bei längerer Persistenz als die FFS an.

Die AP zeigte insgesamt geringe Veränderungen. Bemerkenswert waren aber die engen Beziehungen zur Glucose (0,82 ss) und die geringen bzw. fehlenden zu Bilirubin, GGT, GLDH und den Leberlipiden. Aus dieser Konstellation ist keine Beziehung der AP zur Leberfunktion abzuleiten. Dagegen läßt sich über die gesicherte Beziehung zur Glucose auf eine Abhängigkeit von den Glucocorticoiden als regulatorische Größe schließen. Da die AP ohnehin wenig sensibel auf Leberschäden beim Rind reagiert (GRÜNDER 1974), reflektiert sie peripartal offensichtlich auch bei Kühen viel mehr den Knochenstoffwechsel.

Regulatorische Verbindungen sind über die hypokalzämisch-kalziuretische Wirkung der Glucocorticoide (SCRIBA u. van WERDER 1972), die durch Prednisolongaben auslösbar ist, (SUAZAGOMEZ 1984) sowie über deren Eiweißkatabole am Knochen-osteoid gegeben. Diese Interpretation veranschaulichen auch die unter 5. geschilderten Untersuchungsergebnisse mit den parallel peripartal bestimmten Cortisol und AP.

Während unter den Bedingungen des FMS generell schlechte Fruchtbarkeitsleistungen in Verbindung mit Retentio secundarum und Metritiden vorliegen (COUCH 1968, NEJLAND u. KALUCIEMA 1975, TZVETKOV et al. 1976, MORROW et al. 1979, HARASZTI et al. 1980a, b, c, 1982, BOGIN et al. 1982, NAGY et al. 1984, GERLOFF et al. 1986), sind die Literaturberichte zur Fruchtbarkeit bei der Ketose nicht so einheitlich. Zwar überwiegen auch bei ketotischer Stoffwechsellaage schlechte Fruchtbarkeitsergebnisse (u.a. KONDRACHIN 1976, GREGOROVIC, 1977, GORANOV 1982, HIBITT 1982, EULENBERGER 1984, ANDERSON u. EMANUELSON 1985), andererseits fanden z.B. HOVE u. HALSE (1983) sowie KAUPPINEN (1983, 1984) keine gesicherten Beziehungen zwischen diesen Kriterien. Die in vorliegenden Untersuchungen ermittelten Fruchtbarkeitsergebnisse (ZTZ, BI, ZU-Kühe) sind unbefriedigend. Dabei sind bei den untersuchten Stoffwechselparametern zwischen Selektionskühen und Kühen mit Trächtigkeit nach erster Besamung keine wesentlichen Unterschiede feststellbar (Abb. 25).

3.2.3.3. Schlußfolgerungen

- Pluripare Kühe mit einer mittleren Jahresmilchleistung von 4500 kg FCM zeigten 1 und 2 W. a.p. bei Fütterung mit teilweisem Proteinüberangebot signifikante Veränderungen der Glucose-, Leberglycogen-, KK- und Harnstoffkonzentrationen.
- Infolge ca. 40 %igem Energieunterangebotes post partum entwickelte sich schnell eine starke Lipolyse, die zu

rapidem Anstieg der FFS-Konzentration im Blut (Maximum 1 W. p.p.), Erhöhung der Leberlipide (Maximum 2 W. p.p.), aber auch schnellerem Absinken dieser Auslenkungen durch energetische Verwertung führte.

- Ausdruck dieses postpartalen Energiemangels sind die bis in den hypoglycämischen Bereich sinkende Glucose- sowie kontinuierlich steigenden KK-Konzentrationen (subklinische Ketose) mit Minimum 8 W. p.p. bzw. Maximum 4 und 8 W. p.p. Zur Zeit höchster KK-Konzentrationen hatten sich die Leberlipide bereits wieder um ca 2/3 vermindert ($r_{\text{Lipide/BHB}} = 0,76e, - / KK = 0,74$); steigende Gesamteiweißkonzentration p.p. symbolisierte den Eiweißkatabolismus.
- Bis 1 W. p.p. sank die Insulinkonzentration signifikant ab, so daß die Veränderungen des Energiestoffwechsel damit begünstigt wurden.
- Unter den Futterkennwerten korrelierte die Differenz zwischen Energiebedarf und -angebot überwiegend hochsignifikant mit den genannten Veränderungen, mit dem vRP und FEQ nicht bzw. nur in Einzelfällen.
- Bilirubin, ASAT und GLDH zeigten vor allem in Abhängigkeit vom Leberlipidgehalt ($r = 0,87e, 0,90e, 0,83e$) Konzentrations- bzw. Aktivitätserhöhungen bis z.T. in den pathologischen Bereich. Die Beziehung dieser Kriterien war zu BHB etwas größer als zu KK, mit $r = 0,65e, 0,51e$ und $0,47e$ aber wesentlich geringer als zu den Leberlipiden.

3.2.3. Einfluß einer permanenten energetischen Überversorgung ante partum auf die Leberfunktion bei Kühen höherer Leistung in Anbindehaltung

3.2.3.1. Eigene Untersuchungen

3.2.3.1.1. Material und Methodik

Das Verhalten zur Leberfunktion in Beziehung stehender Parameter wurde im Zeitraum 1 W. a.p. bis 4 W. p.p. bei 18 SMR-

Kühen der 3. und 4. Laktation in konventioneller Haltung im Zeitraum Januar bis April untersucht. Zwecks Auslösung des FMS wurden die Kühe in der Trockenperiode energiereich mit 6,07 kE_{Fr} sowie 973 g vRP auf der Basis Mais-, Rübenblatt- und Anwelksilagen, M I und Heu versorgt (Sie dienten als KG zu den unter 5. beschriebenen Arzneimittelerprobungen). Stroheinstreu erfolgte reichlich. Die Energieversorgung in den 4 W. p.p. betrug im Mittel 9,25 kE_{Fr} und damit 93,7 % des Bedarfes bei einer Einsatzleistung von 24,1 kg FCM. Die Kühe befanden sich z.Z. der Geburt in sehr gutem Ernährungszustand. Im Beobachtungszeitraum verloren sie erheblich an KM. Als Erkrankungen traten in diesem Zeitraum 2 x Festliegen, 2 x Mastitis sowie 2 x Panaritium auf. Die Entnahme von Blut, Harn und Leber erfolgte jeweils morgens 2 Stunden nach der Fütterung.

3.2.3.1.2. Ergebnisse

Die aus Abb. 26 ersichtlichen Ergebnisse zeigten p.p. signifikant (ss/sss) abfallende Glucose- sowie bis 2 W. p.p. auf 1,1 mmol/l (s) ansteigende BHB-Konzentrationen. Letztere lagen schon 1 W. a.p. mit 0,70 mmol/l hoch. Für die FFS waren ein Maximum 1 W. p.p. mit 0,27 mmol/l sowie mit 0,20 mmol/l auch 2 und 4 W. p.p. hohe Konzentrationen typisch (s). Bemerkenswert war der sich bis 4 W. p.p. vollziehende Leberlipidanstieg bis auf 121 g/kg im Mittel (sss). Bilirubin war nur 1 W. p.p. über 5 μ mol/l erhöht. Die ASAT erreichte zu diesem Zeitpunkt den oberen Grenzbereich. GGT, LAP und AP verhielten sich im Beobachtungszeitraum unauffällig. Dasselbe trifft für die Kriterien des Eiweißstoffwechsels zu. Für Pa wurden bis 2 W. p.p. Konzentrationen im oberen Grenzbereich, 4 W. p.p. mit \bar{x} = 1,48 mmol/l hypophosphatämische registriert. Unter den Hormonen fielen die niedrigen Insulinkonzentrationen bereits 1 W. a.p. auf, die sich bis 4 W. p.p. nicht signifikant erhöhten.

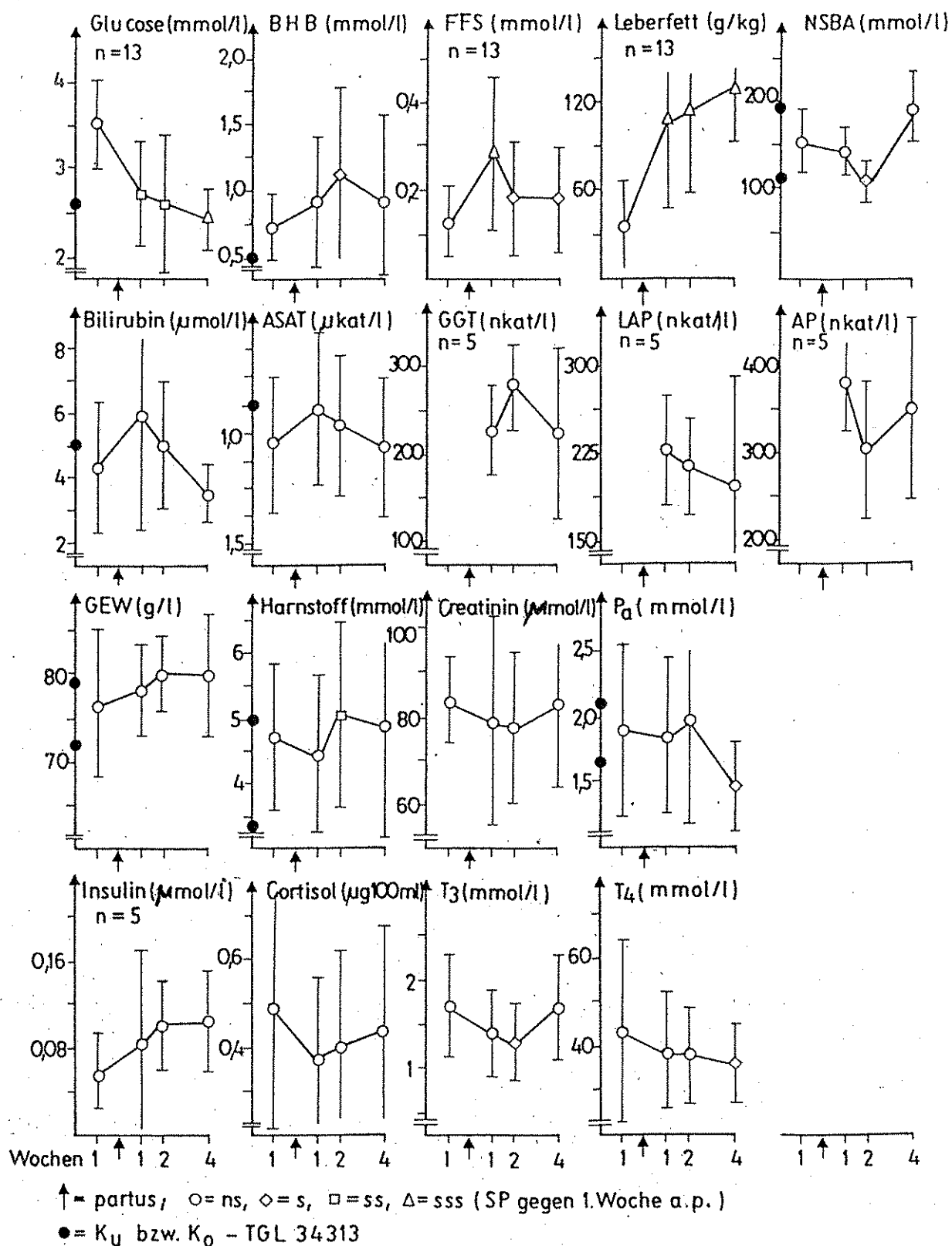


Abb. 26: Stoffwechselparameter pluriparer Kühe (n=18) im peripartalen Zeitraum (Fütterung in der Trockenstehperiode: 6,07 kEF_r, 973g vRP; Jahresmilchleistung: 5350 kg FCM)

Bei Cortisol lag das Minimum 1 W. p.p.; bis 4 W. p.p. war der Wiederanstieg ebenfalls nur gering. Die T_3 -Konzentration erreichte das Minimum 2 W.p.p. (s), die des T_4 fiel bis 4 W. p.p. ab (s). Der Erstbesamungserfolg betrug 28 % . Die ZTZ von 11 erneut trächtigen Kühen 103 Tage \pm 55 und der BI $1,8 \pm 1,0$.

3.2.3.2. Diskussion

Durch starken Körperfettansatz a.p. über eine hochenergetische Fütterung in der Trockenperiode (Erhaltungsbedarf + 10,8 kg Milch) wurden bei den Kühen des Betriebes B im Vergleich zu den oben beschriebenen Ergebnissen (Produktionsexperiment 3.2.1.) die stärksten Veränderungen des Fettstoffwechsels induziert. Das Maximum der FFS wurde zwar auch mit 0,27 mmol/l 1 W. p.p. festgestellt, aber auch 2 und 4 W. p.p. blieben die FFS mit 0,20 mmol/l sehr hoch und deutlich über der für Betrieb A errechneten Kontrollgrenze von 0,089 mmol/l für den Zeitraum ab 4 W. p.p.. Die Leberlipide kulminierten erst 4 W. p.p. und damit 2 W. später als im Betrieb A, erreichten aber auch gegenüber diesem Betrieb einen deutlich höheren Konzentrationsbereich (Differenz 2 W. p.p. = 30 g/kg). Aus diesem Vergleich wie auch unter Berücksichtigung der Literatur (z.B. VIK-MO u. REFSDAHL 1979, HARASZTI et al. 1982) ist ersichtlich, daß die FFS bis 1 W. p.p. offensichtlich unter dem geburtsbedingten Katecholamineinfluß den maximalen Konzentrationsbereich erreichen, der Gipfel der Leberlipide aber variabel ist (vgl. Tab. 11). Dessen Konzentration wird sowohl von der Intensität der Lipolyse wie auch dem Ernährungsregime p.p. bestimmt.

Gegenüber den unter 3.2.1. sowie 3.2.2. beschriebenen Resultaten wurde in Betrieb B das BHB-Maximum 2 W. p.p. mit 1,1 mmol/l erreicht. Die Glucose-Konzentrationen fielen bei 3.2.1. und 3.2.2. stärker ab und verdeutlichten die stärkere Kohlenhydratverarmung p.p., die dort zu dem weiteren BHB-Anstieg bis 4 W. p.p. bzw. 8 W. p.p. führte.

Da auch Bilirubin- und ASAT-Konzentrationen bzw. Aktivitäten nach dem Gipfel 1 W. p.p. in Betrieb B wieder sanken, kann bilanziert werden, daß die bei relativ hohem Leberlipidgehalt (121 g/kg) sinkenden BHB-Konzentrationen nicht, wie von verschiedenen Autoren für diese Konstellation eingeräumt, Ausdruck insuffizienter Leberfunktion sind, sondern die bessere Energieabdeckung reflektieren. Gleichzeitig wird aus dem geschilderten Verhalten der Parameter des Kohlenhydrat-Fett-Stoffwechsels die von STAUFENBIEL et al. (1987) herausgestellte partielle Unabhängigkeit beider Stoffwechselkreise deutlich.

Die geringeren Veränderungen des Gesamteiweiß und Harnstoffs in Betrieb B belegen, daß der Proteinanteil für die Gluconeogenese durch günstigere Energieversorgung niedriger ist. Diese Auslegung wird durch die relativ niedrigen Creatinin-Konzentrationen unterstützt.

Über den Zustand des Hormonsystemes beim FMS liegen nur wenige Mitteilungen vor. KAPP et al. (1979) räumen einer Schädigung bzw. Dysfunktion der Thyroidea und der Nebennierenrinde (NNR) eine kausale Bedeutung ein, indem dadurch die Oxidations- und Phosphorylierungsprozesse in der Leber eingeschränkt würden. UHLIG (1983) beschrieb für eine in der Trockenperiode energiereich versorgten Gruppe höhere Cortisolkonzentrationen, die nicht mit dem Ausmaß der Fettinfiltration in der Leber korrelierten. Das T_4 lag in der Trockenperiode bei diesen Kühen höher als mit einsetzender Laktation; das T_3 verhielt sich umgekehrt. Zum Verhalten des Insulins bei Hochleistungskühen sind in jüngster Zeit viele Publikationen erschienen (HOVE u. HALSE 1983, GIESECKE et al. 1983, 1986, 1987a, b, c, d, e, SHAROV 1987). Demnach wird diesem Hormon eine zentrale Bedeutung für die z.T. bereits a.p. einsetzende Lipolyse zugesprochen. Vorliegende Ergebnisse stehen mit diesem Konzept in Übereinstimmung.

Das bereits 1. W.a.p. bestehende Insulinminimum weist auf eine schon zu diesem Zeitpunkt bestehende negative Energiebilanz hin. Die gegenüber Betrieb A (3.2.2.) ausgeprägtere Störung des Lipidstoffwechsels kommt auch in dem um 40 % niedrigerem Insulinminimum sowie der um 16 % verminderten Konzentration 4 W. p.p. zum Ausdruck. Das Cortisol verblieb gleichfalls p.p. auf niedrigem Niveau und zeigte somit Parallelen zu dem bei der Ketose beschriebenen Hypocortizismus. Dieser Befund spricht gleichfalls für eine relativ geringe gluconeogenetische Aktivität. Für die Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 wird in der Literatur eine direkte Beziehung zur Energiebilanz und Leistung beschrieben (BOUNACCORSI et al. 1982, ASI u. MENGE 1983, FLACH et al. 1984, GRAF 1984, WOLNY 1985, KARG et al. 1988). Obwohl die in Betrieb B untersuchten Kühe eine hohe Laktationsleistung erbrachten, lagen bis 4 W. p.p. vor allen niedrige T_4 -Werte vor. Somit können die von KAPP et al. (1979) formulierten Hypothesen hinsichtlich Dys- bzw. Unterfunktion der Thyreoidea und NNR bei ausgeprägtem FMS mit vorliegenden Befunden unterstützt werden.

Die Fruchtbarkeitsleistungen in Betrieb B waren mit einem Erstbesamungserfolg von 28 % schlecht, aber gegenüber Betrieb A mit 18 % noch besser, d.h., daß weniger der Grad der Lipomobilisation als mehr das Ausmaß der Hyperketonämie die Fruchtbarkeitsleistung beeinflusst. Dem liegt die Feststellung von BERGLUND u. LARSSON (1983) zugrunde, daß die LH-Synthese durch Energiemangel unterdrückt wird.

3.2.3.3. Schlußfolgerungen

- Durch energetische Überversorgung in der Trockenperiode (6,07 kEFr) wurde bei Kühen mit höherer Leistungsveranlagung und Anbindehaltung ein hoher Fettansatz erreicht, der p.p. bei relativ ausgeglichener Ernährung zu einer intensiven Lipolyse mit starkem Körpermasseverlust führte.

- Aus regulatorischer Sicht wurde diese Entwicklung bereits a.p. durch sehr niedrige Insulinkonzentrationen deutlich, die auch p.p. nicht signifikant anstiegen. Auch die Cortisol- und T_4 -Konzentrationen verblieben p.p. auf einem niedrigen Niveau. Diese hormonelle Konstellation wird ebenfalls bei der Ketose gefunden.
- Die intensive Lipomobilisation fand in andauernd hohen FFS- sowie bis 4 W. p.p. ansteigenden Leberlipid-Konzentrationen ihren Ausdruck. Allgemein wird das Maximum der FFS bis 1 W. p.p. erreicht, das der Leberlipide ist zeitlich variabel.
- Die Glucose-Konzentrationen strebten unter diesen Bedingungen innerhalb von 4 W. p.p. bis gegen den unteren Grenzbereich, die des BHB waren nur 1 W. p.p. pathologisch erhöht. Das Bilirubin sowie die Enzyme ASAT, GGT, LAP und AP lassen bis 4 W. p.p. keine funktionelle Leberschädigung erkennen. So sind die ab 1. W. p.p. fallenden BHB-Konzentrationen Ausdruck für bessere Deckung des Energiebedarfes.
- Trotz der stärksten Lipomobilisation sind die Fruchtbarkeitsleistungen noch günstiger als in den Beständen, in denen sich eine subklinische Ketose 4 bis 8 W. p.p. entwickelte.

Damit wird die Fruchtbarkeit der Kühe stärker vom Grad der Hyperketonämie als vom Grad der Lipomobilisation bestimmt.

3.3. Einfluß von Futterentzug bei Kühen und Schafen sowie von Adrenalin bei Kühen auf die Leberfunktion

3.3.1. Literatur

In der experimentellen Forschung wird das Hungermodell vielfach genutzt. So gibt es z.B. zahlreiche Literaturberichte über die Hungerketose, die sich den Stoffwechselbesonderheiten und dem Vergleich mit der spontanen Ketose

widmen (SVECHIN et al. 1971, BAIRD et al. 1972, 1975, 1979, BRUMLEY et al. 1975, CAKALA u. BIENICK 1975, BAETZ 1976, JOASSART 1976, SCHWALM u. SCHULZ 1976, REMESY u. DEMIGNE 1979, BOUCHAT et al. 1981, MÜLLER et al. 1985, STANGASSINGER 1985, LEHMER 1986, MILLS et al. 1986).

Diesen Mitteilungen sind u.a. folgende Veränderungen zu entnehmen: starker Anstieg der FFS und der KK im Blutplasma, - vor allem des Azetazetats, Erhöhung der Aminosäuren- und Harnstoffkonzentrationen, kurzzeitige Hyper- mit anschließend mehr oder weniger deutlicher Hypoglycämie, Verminderung der Gesamtlipide, Phospholipide und Cholesterinester, Anstieg des Bilirubins sowie wenig eindeutige Reaktion der Enzyme GLDH, ASAT, GGT, SDH und JCDH (BAIRD et al. 1972, 1975, 1979, BRUMLEY 1975, BAETZ 1976, JOASSART 1976, MÜNCHOW et al. 1976, FÜRLI u. FÜRLI 1977, LEHMER 1986).

Den im Hungerzustand zu beobachtenden Bilirubinanstieg führen NAYLOR et al. (1980) auf die Konkurrenz der FFS und des Bilirubins um ein Transportprotein in den Hepatozyten zurück, GEROK (1987) präziserte diesen Mechanismus, indem er zwischen einen Y- und Z-Transportprotein unterschied.

In der Leber wird vor allem die drastische Verminderung des Glycogens, aber auch die Reduzierung des Oxalazetats, die Zunahme der Gesamtlipide, besonders durch Akkumulation der Triglyceride und Cholesterolester, hervorgehoben (BAIRD et al. 1972, 1979, BRUMLEY et al. 1975, SCHWALM u. SCHULZ 1976). Aus regulatorischer Sicht liegen u.a. Berichte über eine Abnahme der Insulin-, T_3 - und T_4 -Konzentration, aber auch über die Erhöhung der Glucocortisosteroid-, Glucagon-, STH-Konzentrationen, vor (SWIATEK et al. 1968, HEITZMAN et al. 1971, SCHWALM u. SCHULZ 1976, ATHANASIOU u. PHILLIPS 1978, HOVE 1978, HIBBIT 1982, MÜLLER et al. 1985, STANGASSINGER 1985, LEHMER 1986, MILLS et al. 1986).

Folgt man den Erklärungen von ARIAS et al. (1975), NAYLOR et al. (1980) sowie GEROK (1987) für die Entstehung der Hyperbilirubinämie im Hungerzustand, so liegt die Frage nahe, ob auch über andere Wege, die zu einem Anstieg der FFS führen, eine Hyperbilirubinämie induzierbar ist.

Ein zeitweiliger Konzentrationsanstieg der FFS tritt nach Adrenalinapplikation ein. In früheren Untersuchungen an Schafen (KOLB u. FÜRLL 1973) wurde eine Erhöhung auf 300 % mit dem Maximum 15 bis 30 min nach der Adrenalinapplikation festgestellt. Der Konzentrationsanstieg der FFS beruht auf einer gesteigerten Lipolyse durch Aktivierung der Adipozytenlipase über das Adenylcyclase-cAMP-System (Übersichten bei REMESY et al. 1984, CHILLIARD 1987).

Durch gleichzeitige Aktivierung der Phosphodiesterase wird eine gesteigerte Glycogenolyse induziert, die zu einem markanten Konzentrationsanstieg der Glucose im Blut führt.

Aus den unter 3.1. geschilderten Untersuchungsergebnissen über die Auswirkungen subakuter Butyrat-Belastung resultierte die Frage nach den Ursachen von Leberschäden in Verbindung mit Silagefütterung, wenn alleinige BS-Belastung keine Leberveränderungen hervorruft. Die unter 2.2.4. und 3.2.2. beschriebenen Resultate von Leberveränderungen warfen die Frage nach der Abhängigkeit der Leberverfettung vom Laktationsstadium auf. Da unter 3.2. die Einflüsse der Energierestriktion im peripartalen Zeitraum analysiert wurden, ergibt sich somit die Frage nach Auswirkungen des Energiemangels außerhalb dieses Zeitraumes.

Entsprechende Untersuchungen wurden deshalb an Kühen und, um die Dynamik bei längerem Futterentzug deutlicher zu machen, bei Schafen durchgeführt. Zur Beantwortung der Frage, ob auch durch Adrenalin eine Hyperbilirubinämie induzierbar ist, erfolgten entsprechende Experimente mit Kühen.

3.3.2. Eigene Untersuchungen

3.3.2.1. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten 10 5 bis 6 Jahre alte, güste SMR-Kühe mit einer mittleren KM von 510 ± 55 kg in Anbindehaltung sowie jeweils 4 Monate und 6 Monate alte Lämmer sowie 5 bis 6 Jahre alte güste Mütter der Rasse Merionfleischschaf (MFS).

Bei freiem Wasserzugang wurden den Kühen 3 Tage, den Schafen 10 bzw. 12 Tage das Futter völlig entzogen. Die Kontrolle der verschiedenen Parameter erfolgte bei den Kühen als Ausgangswerte (AW) vor sowie 72 Stunden nach dem Futterentzug im Blut (V. jugularis), in der Leber (Nadelbiopsie) und im Harn (Katheterisierung). Bei den Schafen wurden Verlaufsuntersuchungen in aus Abb. 28 ersichtlichen Abständen im Blut durchgeführt.

Nach der Abnahme von AW wurde Adrenalin (0,5 mg/100 kg KM) 3 SMR-Kühen vor der Fütterung i.v. in 50 ml NaCl-Lösung appliziert. Nach 30 Minuten erfolgte eine Nachdosierung (0,2 mg/100 kg KM). Zu Verlaufsuntersuchungen wurden Blutproben 7,5-, 15., 30- und 60 Minuten nach der ersten Adrenalingabe entnommen.

3.3.2.2. Ergebnisse

Der dreitägige Futterentzug führte bei SMR-Kühen zu signifikanten Konzentrationssteigerungen des BHB, der FFS, der Leberlipide, des Bilirubins, des Pa sowie zu signifikanten Abnahmen der NSBA im Harn und des Insulins im Blutplasma (Abb. 27). Klinisch bedeutsam sind vor allem die Veränderungen der FFS (ca. 16 x erhöht), der Leberlipide (um 36 % erhöht), des Bilirubins (ca. 2 x erhöht), der NSBA im Harn sowie der Pa-Konzentrationen im Blut und Harn.

Im Trend deutliche Veränderungen, z.B. von Ammoniak, Cortisol und T_4 , konnten statistisch nicht gesichert werden. Letzteres traf auch für die Kriterien des Eiweißstoffwechsels zu, die dem Bild einer Proteolyse entsprachen.

Als Folge des Futterentzuges trat bei allen Schafen (Abb. 28) ein Anstieg der FFS ein (sss), der bei beiden Lämmergruppen im Bereich zwischen 1,3 bis 1,5 mmol/l während der gesamten Hungerperiode persistierte. Bei den Müttern fiel nach dem Maximum am 5. VT die Konzentration wieder deutlicher ab. Zeitgleich zu den FFS stieg die Bilirubinkonzentration in allen Altersgruppen signifikant an, - dabei bei den Lämmern am höchsten.

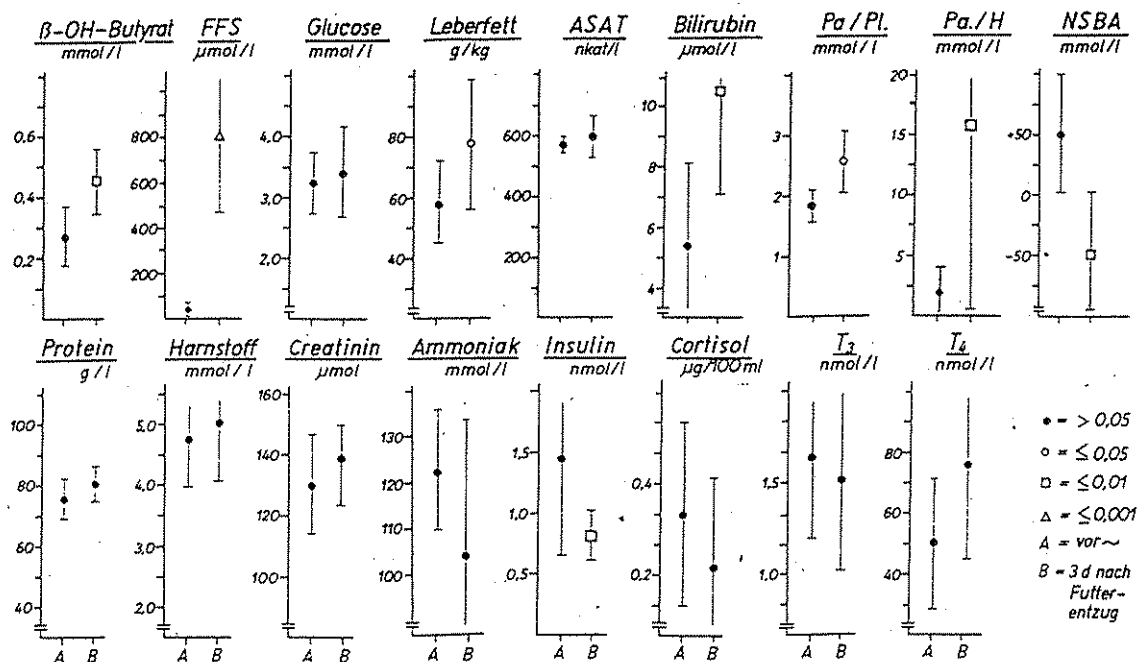


Abb. 27: Einfluß dreitägigen Futterentzuges auf verschiedene Stoffwechselparameter bei nichtlaktierenden Kühen ($n=10$)

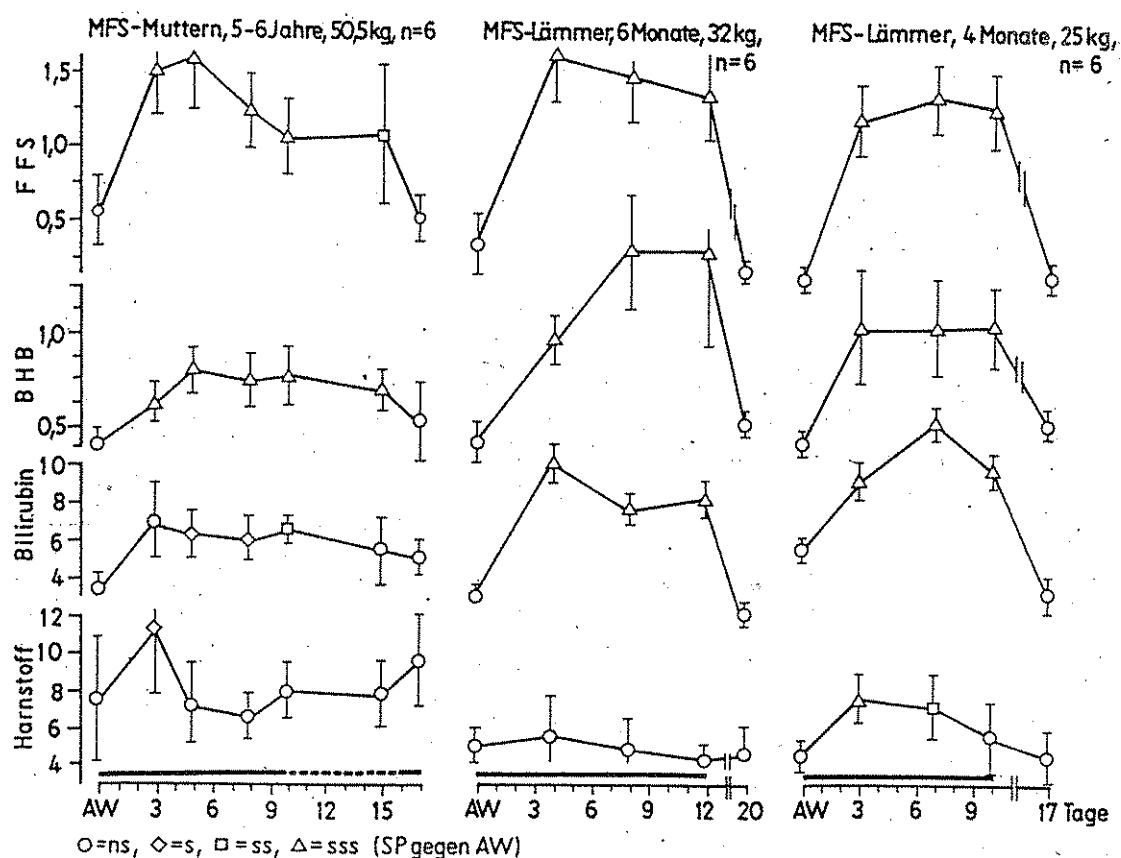


Abb. 28: Verhalten von FFS (μ mol/l), BHB (mmol/l), Bilirubin (μ mol/l) und Harnstoff (mmol/l) im Plasma von Schafen unterschiedlichen Alters während differenzierter Hungerperioden (—=absoluter Hunger, ---=Stroh)

Zeitlich etwas verzögert, statistisch gesichert nahm auch die BHB-Konzentration beachtlich zu. Der Harnstoffgehalt stieg in allen Gruppen an, - bei den Müttern aber nur kurzzeitig und bei den 6 Monate alten Lämmern nur geringgradig.

Nach Adrenalinapplikation trat der typische Anstieg der FFS und Glucose ein (s). Auch Bilirubin war nach 60 min gegenüber dem AW erhöht (s) (Tab. 15). Signifikant korrelierten FFS mit Bilirubin und Glucose (0,47; 0,82), Bilirubin mit ASAT (0,48), AP (0,54), Glucose (0,53) und BHB (- 0,51) sowie die ASAT mit ALAT (0,81), Pa (0,42), AP (0,51) und BHB (- 0,60).

3.3.3. Diskussion

In Übereinstimmung mit anderen Autoren, wie MÜNCHOW et al. (1976) sowie LEHMER (1986), wurde nach dreitägigem Futterentzug bei Kühen als Zeichen ausgeprägter Lipolyse ein starker Anstieg der FFS gefunden. Im Ausmaß wird dieser bei Schafen noch übertroffen. Die starke Lipolyse wurde durch den Insulinabfall möglich, wie u.a. von STANGASSINGER (1985) beschrieben. Durch die intensive Zuflutung FFS bei unveränderter oder eingeschränkter Triglyceridabgabe durch die Leber kommt es zur Fettablagerung in diesem Organ. Diesen Mechanismus wiesen REID et al. (1977), ROBERTS et al. (1979) sowie COLLINS u. REID (1980) sowohl für den Hungerzustand, die Ketose wie auch das FMS nach.

Die Verlaufsuntersuchungen bei den Schafen zeigten, daß die frühere Kulmination der FFS gegenüber dem BHB, wie von ROBERTS et al. (1978), REID et al. (1979) sowie VIK-MO (1984) für den postpartalen Zeitraum des Rindes als charakteristisch beschrieben, auch im Hungerzustand typisch ist. Der FFS- und Glucose-Anstieg ($r = 0,82$, sss) ist somit erstes Zeichen der vom Organismus eingeleiteten Kompensation auf die ausbleibende Nahrungszufuhr.

Tab. 15: Stoffwechselveränderungen nach 2maligen Adrenalin-Applikationen (nach AW
0,5 mg-, nach 30 min 0,2 mg/100 kg KM) bei 3 SMR-Kühen

AW	FFS (μ mol/l)		Glucose (mmol/l)		Bilirubin (μ mol/l)		A S A T (μ kat/l)		BHB (mmol/l)		AP (μ kat/l)	
	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$	\bar{x}	$\pm s$
AW	45,0	10,4	3,41	0,34	2,8	0,5	1,40	0,39	0,22	0,03	2,28	0,54
7,5	180,3	81,7	7,05	1,95	3,0	1,1	1,64	0,71	0,24	0,06	2,08	0,39
15	185,7	59,5	7,57	1,77	2,9	0,9	1,78	0,75	0,23	0,06	2,28	0,58
30	123,0 ⁺	42,5	7,03	1,56	3,4	0,9	2,01	1,26	0,27	0,07	1,97	0,13
60	113,7	54,4	7,32 ⁺	1,53	4,6 ⁺	0,7	3,12	2,45	0,19	0,03	2,55	0,78

+ = s gegen AW

Als altersabhängig differierende Reaktion war bei den Mutterschafen eine bessere Nutzung der KK für die Energiegewinnung gegenüber Lämmern sichtbar. Außerdem haben die 4 Monate alten gegenüber den 6 Monate alten Lämmern ein noch geringeres KK-Bildungsvermögen.

Mit 10,5 $\mu\text{mol/l}$ bei den Kühen sowie 7,0, 10,4, und 12,3 $\mu\text{mol/l}$ bei Mutterschafen und Lämmern war im Hungerzustand eine ausgeprägte, weit über dem mit 5,0 $\mu\text{mol/l}$ in der TGL 34313 als Grenzwert genannten Betrag liegende Hyperbilirubinämie zu beobachten. Zwischen den FFS und dem Bilirubin konnte mit $r = 0,83, 0,99$ und $0,94$ bei den Schafen eine engere Beziehung als zwischen FFS und BHB ($0,75, 0,88, 0,98$) berechnet werden, ausgenommen die jüngste Schafgruppe.

Als Ursachen für den Konzentrationsanstieg des Bilirubins im Hungerzustand werden intrahepatische Cholestase infolge Einengung der Lebersinusoide durch Lipidakkumulation (REID 1973, REID u. COLLINS 1980), fehlende Stimuli seitens des Darminhaltes zur Gallensekretion, Bilirubin- in Verbindung mit Glucosereflux aus den Hepatozyten (URBANECK u. SEIDEL 1969), Mangel an Glucuronsäure für die Bilirubinkonjugation (CAKALA u. BIENIEK 1975), Verdrängung des Bilirubins aus der Bindung an Albumin durch FFS (NAYLOR et al. 1980) sowie Konkurrenz der FFS um das Transportprotein Ligandin (ARIAS et al. 1975) bzw. um das Z-Protein (GEROK 1987) in den Hepatozyten genannt. NAYLOR et al. (1980) bilanzierten, daß der Inanitionsikterus das Ergebnis der Konkurrenz der FFS und des Bilirubins ist. Vorliegende Befunde stehen in Übereinstimmung zu dieser Hypothese. Sie macht selbst die bei den 4 Monate alten Lämmern bestehende hochgradige Hyperbilirubinämie verständlich. Die Frage, ob der adrenalininduzierte FFS-Anstieg gleichfalls von einer Hyperbilirubinämie begleitet wird, kann nach den Ergebnissen in Tab. 15 positiv beantwortet werden.

Trotzdem der Konzentrationsanstieg des Bilirubins dem der FFS mit einer gewissen Latenzzeit folgte, bestand zwischen beiden eine gesicherte Korrelation von $r = 0,47$ (s). Bei Adrenalinapplikation beläuft sich die Latenzzeit auf 30 bis 60 Minuten, - bei Futterentzug nach CAKALA u. BIENIEK (1975) auf 36 bis 48 Stunden. Auch die parallele zirkadiane Rhythmik von FFS und Bilirubin bei früheren Untersuchungen (DABBAGH et al. 1988) weisen auf schnelle Wechselbeziehungen zwischen beiden Kriterien hin. Die unter dem Adrenalineinfluß berechneten gesicherten Beziehungen von Bilirubin mit ASAT, Glucose und AP (0,48, 0,54, 0,53) unterstützen auch die von URBANECK u. SEIDEL (1969) beschriebene Hypothese über eine Koppelung zwischen Glucose- und Bilirubinreflux aus den Hepatozyten, in die offensichtlich weitere Metabolite einbezogen sind.

Im peripartalen Zeitraum reagieren auf das Energiedefizit die FFS ebenfalls am frühesten. Sie erreichen die höchsten Konzentrationen bis 1 W. p.p. (vgl. 3.2.2 und 3.2.3.). Das Bilirubin verhält sich dazu weitgehend synchron (DALE et al. 1979, HARASZTI et al. 1982, KUNZ u. BLUM 1985, REID et al. 1986), persistiert aber, wie unter 3.2. geschilderten Befunden zu entnehmen ist, länger. Die KK gipfeln erst 3 bis 4 W. p.p. (KAUPPINEN 1983, VIK-MO 1984). Damit besteht eine gleichartige Reaktionsfolge wie im Hungerzustand. Aus diesem zeitlich versetzten Kurvenverlauf erklären sich die geringen Korrelationen zwischen FFS bzw. Leberlipiden und BHB gegenüber FFS und Bilirubin (GAAL et al. 1983, UHLIG et al. 1988).

Die Gegenüberstellung der Reaktionsfolge von FFS und BHB verdeutlicht die notwendige unterschiedliche Wertung beider Kriterien. Während die FFS die Kompensationsreaktion auf das einsetzende Energiedefizit signalisieren, ist ein KK-Anstieg Ausdruck beginnender Insuffizienz des Tricarbonsäure-Zyklus.

Weiterhin wird aus diesen Untersuchungen deutlich, daß das Bilirubin zwar in unmittelbarem Zusammenhang zu den FFS, aber nur in mittelbarem zu den KK steht. Diese Aussage wird durch die größeren Korrelationskoeffizienten für FFS/Bilirubin gegenüber BHB/Bilirubin (z.B. bei 3.2.2. 0,80 gegenüber 0,60) sowie durch die ausbleibende BHB-Reaktion bei Adrenalinstimulation untermauert.

Nach CAKALA u. BIENIEK (1975) ist im Hungerzustand die BSP-Clearance vermindert. Dies ist durch die gleichfalls bestehende Konkurrenz des BSP sowie der FFS um das Trägerprotein in den Hepatozyten (GEROK 1987) erklärlich. Insgesamt wird damit deutlich, daß die Bindung von Metaboliten an die Trägerproteine und deren Transport zu den konjugierenden Mikrosomen in den Hepatozyten eine zentrale Stellung für die Leistungsfähigkeit der Leber darstellt. Die postpartal vorzufindende leichte Hyperbilirubinämie kann als Zustand kompensierter Retention pathophysiologisch eingeordnet werden. Hinweise auf Schädigung von Zellorganellen liefern aber erst, wie von JOHANNSEN et al. (1988) ausführlich diskutiert, stärkere Erhöhungen der Bilirubinkonzentrationen.

In vorliegenden Untersuchungen ist die Abnahme der NSBA um ca. 100 mmol/l nach dreitägigem Futterentzug beträchtlich. LACHMANN u. SCHÄFER (1984) erklärten gleichartige Veränderungen durch die Entstehung eines Säureüberschusses infolge des Abbaus körpereigener Substanzen. Dies ist gleichzeitig die Erklärung für die Hyperphosphatämie und -urie. Mit dem Abbau von Körpergewebe inklusive der Karunkeln im Puerperium stehen offensichtlich auch die unter 2. beschriebenen Hyperphosphatämien im postpartalen Zeitraum in Verbindung. Die unter 3.1. bis 3.3. beschriebenen Ergebnisse bilanzierend ist festzustellen, daß der Leberverfettung im peripartalen Zeitraum im weitesten Sinne gleiche Mechanismen, wie bei Futterentzug zugrunde liegen.

Der der Leberverfettung vorausgehende Anstieg der FFS bedingt gleichzeitig über Kompetition einen Bilirubinanstieg. Da Buttersäurebelastung keine Leberschädigung verursachte, sind derartige Veränderungen u.a. in energetischer Unterversorgung begründet.

3.3.4. Schlußfolgerungen

- Dreitägiger Futterentzug führte bei güsten, nichtlaktierenden Kühen zu ausgeprägten Stoffwechselveränderungen, unter denen die 16-fache Erhöhung der FFS; Verdoppelung des BHB, Steigerung der Leberlipide bis auf 80 g/kg sowie Verdoppelung der Bilirubinkonzentration bis auf 10,5 $\mu\text{mol/l}$ im Vordergrund standen. Gleichartige Veränderungen wurden mit z.T. geringerer Ausprägung auch im peripartalen Zeitraum gefunden.
- Die ASAT-Aktivität veränderte sich nach dreitägigem Futterentzug nicht. Da postpartal Steigerungen bis in den pathologischen Bereich auftreten, können anhand der ASAT-Aktivitäten Veränderungen durch verweigerter Futteraufnahme von solchen durch Partuseinflüsse differenziert werden.
- Durch Körpergewebeabbau und die damit verbundene Hungerazidose fällt die NSBA im Harn stark ab. Außerdem sind damit eine Hyperphosphatämie sowie -urie verbunden. Veränderungen von Eiweißstoffwechselkriterien ließen sich statistisch nicht sichern, deuten aber auf eine gesteigerte Proteolyse hin.
- Signifikante Einschränkung der Insulinkonzentration steht mit den o.g. Erscheinungen der Lipolyse und Proteolyse in Einklang. Veränderungen der Cortisol-, T_3 - und T_4 -Konzentrationen ließen sich statistisch nicht sichern.
- Bei Schafen stiegen die FFS bei Futterentzug doppelt so hoch, wie bei Kühen. Bei 10-tägiger Nahrungskarenz persistierten sie bei Lämmern im Bereich von 1,3 bis 1,5 mmol/l,

bei Müttern fielen sie nach dem Maximum am 5. Hungertag wieder ab. Parallel zu den FFS bewegte sich das Bilirubin. Der BHB-Anstieg trat zeitlich deutlich verzögert ein. Dieses Reaktionsmuster ist auch für den peripartalen Zeitraum bei Kühen typisch.

- Ein adrenalinbedingter FFS- und Glucose-Anstieg wird auch statistisch gesichert von einem solchen des Bilirubins begleitet. Außerdem stehen ASAT- und AP-Aktivitätssteigerungen in gesicherter Beziehung zur Hyperbilirubinämie.
- Die unmittelbaren Beziehungen zwischen FFS und Bilirubin haben ihre Ursache in der Kompetition um ein Transportprotein in den Hepatozyten; Konzentrationserhöhungen widerspiegeln die beginnende Kompensationsreaktion bei Energiemangel, wie er im weitesten Sinn u.a. bei Fütterung buttersäurehaltiger Silage, im postpartalen Zeitraum sowie im Hungerzustand vorliegt. Zu BHB hat Bilirubin nur eine mittelbare Beziehung. Die zeitlich versetzten Steigerungen der Ketonkörperkonzentrationen signalisieren die beginnende Insuffizienz des Tricarbonsäure-Zyklus.
- Hyperlipidämien schränken die Ausscheidungsleistung der Leber ein. Die postpartale Hyperbilirubinämie ist pathophysiologisch als kompensierte Retention einzuordnen. Erst bei stärkerer Konzentrationssteigerung widerspiegelt Bilirubin direkte Leberschäden.

4. Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind

Die Möglichkeiten zur Erkennung von Leberkrankheiten werden differenziert bewertet. ROSSOW et al. (1986) konstatieren, daß die Diagnostik von Störungen des Leberstoffwechsel erfahrungsgemäß größte Schwierigkeiten bereitet. Nach KARSAI (1985) sind klinische Störungen erst zu beobachten, wenn zwei Drittel des Leberparenchyms untergegangen sind. Deshalb mißt er "geeigneten Laboruntersuchungen" eine äußerst bedeutende Rolle zur Frühdiagnose von Leberkrankheiten bei. Wenn heute die Bilirubinbestimmung zu den jahrzehntelang bewährten Untersuchungsverfahren gerechnet werden kann (die Bestimmungsmethode nach JENDRASSIK und GROF datiert von 1938), ist mit der Einführung von Enzymuntersuchungen sowie der Leberbiopsie (UDALL et al. 1952, WHITEHAIR et al. 1952, SCHULZ et al. 1960) ein bedeutender Fortschritt in der Erkennung von Leberkrankheiten eingeleitet worden.

Vielfach wurden langjährig praktizierte Methoden, wie Flockungs- und Trübungsteste, mit den genannten Verfahren verglichen und die Überlegenheit der enzymatischen Diagnostik sowie der Biopsieuntersuchung belegt (SCHULZ et al. 1961, GLAWISCHNIG 1962, ROSSOW 1965, NIKOW et al. 1969, SOVA 1973, POSTNIKOV 1975, GRÜNDER 1976, KARSAI u. GAAL 1980).

Zur Untersuchung der Leber sind verschiedene Teilfunktionen abgegrenzt, so z.B. die Synthese- und Entgiftungsleistung (KOCH 1979), bzw. Untersuchungsmethoden klassifiziert worden. So differenzierten FREUDIGER (1972) Methoden zur Erkennung entzündlicher parenchymatöser Hepatopathien, kreislaufbedingter Hepatosen sowie neoplastischer Lebererkrankungen, CORNELIUS (1980) Methoden zur Messung des Lebertransportes, Serumenzymteste, spezifische biochemische Tests, die Leberbiopsie und Röntgenmethoden. PEARSON u. CRAIG (1980) untersetzten Untersuchungsmethoden nach Exkretions-, Flockungs- und Enzymtesten. ROSSOW (1984) unterschied Parenchym-, Mesenchymproben sowie Tests zur Diagnostik von Zellnekrosen, Membranschädigungen und Galleabflußstörungen. BRAUN et al. (1986) beschrieben Methoden zur Charakterisierung der Aus-

scheidung, Induktion, Zytolyse, Entzündung sowie Insuffizienz. Unter Zugrundlegung des einschlägigen Schrifttums wurde von uns 1981 die in Tab. 16 wiedergebende Übersicht über Beurteilungskriterien und Möglichkeiten der Leberfunktionsprüfung zusammengestellt. ROSSOW (1965) unterzog die

Tab. 16. Beurteilungskriterien und Möglichkeiten der Leberfunktionsprüfung

Kriterium	Untersuchungs- material	Parameter
1. Zellintegrität	Plasma	Enzyme (AST, ALT, OCT, LAP, SDH, GLDH u.a.)
2. Syntheseleistung	Plasma	Albumine, Transferrin, ChE, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren
3. Stoffwechselleistung	Plasma	
Kohlenhydratstoffwechsel		Glucose-, Galactose-, Adrenalin-, Glucagon-, Insulinbelastung
Fettstoffwechsel		Cholesterin, Gesamtlipide, Phosphatide, Ketokörper
Eiweißstoffwechsel		Gesamteiweiß, Elektrophorese, Labilitätsproben, Aminosäuren
4. Speicherfunktion	Leberbiopat	Glycogen, Fett, Spurenelemente, Vitamin A
5. Exkretions- (Entgiftungs-) funktion	Plasma	
endogen		Bilirubin, AP, LAP, γ -GT, NH_3
exogen		Bromsulfophthaleintest
6. Immunreaktionen	Plasma	Eiweißstatus, Immunglobuline

Begriffe der Leberfunktionsprüfung, -probe und -test einer kritischen Bewertung und resümierte, daß diese Bezeichnungen nur für die Verfahren gerechtfertigt sind, die im Sinne einer Kapazitäts- und Reserveprüfung angewendet werden. Bis zum heutigen Tag hat sich aber keine einheitliche Nomenklatur durchgesetzt. Häufig wird allgemein von "Lebertesten" gesprochen (SOVA 1973, MULLEN 1976, GRÖHN 1985, KARSAI 1985, BRAUN et al. 1986). "Standardlaborverfahren" (HENNEKEUSER 1974), "Labortest" (CORNELIUS 1984), "Labormethoden" (KOCH 1979, GERBER 1980, KARSAI u. SCHÄFER 1984), "Indikatoren der Leberzellfunktion", "biochemische Leberteste" (JONES 1986) sowie "Leberfunktionsteste" (PEARSON u. CRAIG 1980) sind aber ebenso gleichbedeutend im Gebrauch.

Von den in Tab. 16 aufgeführten Methoden haben sich beim Rind im Verlaufe der letzten 20 Jahre als besonders nützlich das Enzym ASAT als Indikator der Zellintegrität, das

Bilirubin und der BSP-Test als Indikatoren der Ausscheidungsfunktion sowie die Leberbiopsie mit dem Lipid- (und Glycogen-) nachweis als Indikator der Speicherfunktion herauskristallisiert (ROSSOW 1965, GERBER et al. 1973, GRÜNDER 1974, GRÜN 1976, MULLEN 1976, CORNELIUS 1980, KARSAI u. GAAL 1980, LOTTHAMMER 1982, KARSAI u. SCHÄFER 1984, JONES 1986, SCHÄFER et al. 1988).

Unterschiedlich positive Bewertung erhalten die Enzyme GLDH (stärkere Leberschädigung mit Organellenbeteiligung), GGT (cholestaseanzeigend) sowie OCT (empfindlicher Indikator für Zellintegrität, aber aufwendige Bestimmung) (HOLTENIUS u. JACCOBSON 1964, BUIKAMP 1972, GERISCH 1974, GRÜNDER 1976, MULLEN 1976, DIRKSEN 1977, SCHMIDL 1981, GRÖHN et al. 1983, ROSSOW 1984, JONES 1986). SCHÖNFELDER (1987) leitete aus der Analyse von 87 Literaturangaben eine bevorzugte Nutzung der Bilirubin- und ASAT-Bestimmung sowie des BSP-Testes ab.

ROSSOW et al. (1986) verwiesen auf den lockeren Zusammenhang zwischen Ausfall der Leberteste, Krankheitsätiologie und der Pathologie. KARSAI (1985) hob vor allem die Schwierigkeiten bei der Erkennung von Leberschäden zu Krankheitsbeginn hervor. Der indirekten Feststellung der häufigsten pathologischen Leberveränderung, der Lipidablagerung, widmeten sich zahlreiche Arbeiten, die bioptische und klinisch-chemische Laborbefunde im Blut verglichen (u.a. ROSSOW 1965, LORENZEN 1971, HAYDN 1974, TORNIER 1974, WOLF 1977, EL ANSARI 1978, WUJANZ u. SEFFNER 1978, ROWLANDS u. REID 1982, GAAL et al. 1983, GRÖHN et al. 1983). GRÖHN (1985) resümierte, daß nur über eine Leberbiopsie eine sichere Bestimmung der Leberlipide möglich ist. Auch HARASZTI et al. (1980) schätzten ein, daß negative ASAT- und Bilirubinwerte eine Lipideinlagerung nicht ausschließen, im positiven Fall aber dafür sprechen. Signifikante Aktivitätssteigerung bzw. Korrelationen der ASAT und des Bilirubins bei Leberverfettung wurden u.a. auch von COLLINS u. REID (1980), GAAL et al. (1983), HERDT u. GERLOFF 1982, GRÖHN et al. (1983) sowie UHLIG et al. (1988) beschrieben, - außerdem für das Bilirubin noch von REID et al. (1983), die weiterhin signifikante Korrelationen der SDH zum Leber-

lipidgehalt beschrieben. Im Untersuchungsgut von GRÖHN et al. (1983) wies der log OCT mit 0,57 (s) die engste Beziehung auf.

Neben diesen "klassischen Lebertesten" sind vor allem bei der Bearbeitung des FMS Kriterien, wie die FFS, Triglyzeride, BHB und KK, erfaßt worden, die in enger Beziehung zur Leberfunktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen stehen. Es ist aber bisher nicht üblich, sie zu den Lebertesten zu rechnen. Die Kenntnis ihrer Konzentration ermöglicht, im weiteren Sinn auf den Zustand der Leber zu schließen, da sie als Indikatoren des Fett- und Energiestoffwechsels sowie als Substrate bzw. Syntheseprodukte der Leber fungieren. REID et al. (1980) sowie GRÖHN et al. (1983) beschrieben sogar die höchsten ermittelten Korrelationskoeffizienten zu den Leberlipiden für das BHB (0,52, sss bzw. 0,56, s). HARASZTI et al. (1982) nutzten zur Verdeutlichung des hohen FFS-Angebotes für die Leber einerseits und die eingeschränkte TG-Abgabe andererseits den Quotienten aus beiden Größen (FTQ).

Somit ist zu bilanzieren, daß sich zur Erkennung von Leberschäden beim Rind in den letzten Jahren vor allem die Parameter ASAT und Bilirubin praktisch bewährt und konsolidiert haben. Empfindlicher, aber aufwendiger Test stellt die BSP-Elimination dar. Neben ASAT und Bilirubin können weitere Kriterien, wie die GLDH, GGT und OCT, die Aussage sinnvoll ergänzen. Frühzeitige Hinweise auf eine Belastung bzw. Einschränkung der Leberfunktion sind offensichtlich über Parameter des Energie- und Fettstoffwechsels möglich.

Es wurde deshalb als Aufgabe aufgefaßt, die diagnostische Bedeutung der Lipidakkumulation in der Leber und damit in Beziehung stehender Kriterien des Blutes, wie der FFS, TG, des BHB, der KK sowie klassischer Leberteste zu prüfen.

4.1. Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind im peripartalen Zeitraum

4.1.1. Literatur

Die Veränderungen des Fett- und Energiestoffwechsels, im peripartalen Zeitraum sind unter 3.2. und 3.3. näher beschrieben worden. Als Charakteristikum für das unter Umständen bereits a.p. einsetzende Energiedefizit beschrieben HARASZTI et al. (1982), HUSVETH et al. (1982) sowie GAAL (1983) steigende FFS-Konzentrationen, die bei Kühen ohne diese Stoffwechselstörung signifikant niedriger lagen.

Zu den FFS werden unveresterte Monocarbonsäuren mit 10 und mehr Kohlenstoffatomen gerechnet, die eng mit der Fettmobilisierung korrelieren und im Blut an Albumine gebunden vorliegen. Sie entstehen durch Lipolyse in den Adipozyten, Abspaltung von Triacylglyceriden im Blut sowie durch Neusynthese zu 70 % im Fettgewebe, 20 % in der Leber und 10 % in der Milchdrüse (BALLARD 1969). Der Anteil der einzelnen FFS ist variabel und hängt von der Stoffwechsellage ab (HUSVETH et al. 1982, GAAL 1983). Die Halbwertszeit ist mit 4 bis 5 Minuten kurz.

Die Konzentration der FFS widerspiegelt das Verhältnis von Lipolyse sowie Lipogenese und ist durch entsprechende Regelfaktoren beeinflussbar. So bewirkt Insulin eine erhöhte Lipogenese mit verstärkter Verwertung der FFS. Lipolytisch wirken u.a. STH, ACTH, Glucocorticosteroide, Glucagon, Katecholamine, TSH, T_3 und T_4 (HEITZMAN et al. 1971, KOSAK, 1980, ZJUPKO et al. 1981, STAUFENBIEL et al. 1982a, b, VERNON u. FLINT 1983, CHILLIARD, 1983, 1985, 1987, GRIZARD et al. 1986).

Der bei gesunden Tieren zu beobachtende Tagesrhythmus wird vor allem durch die Futteraufnahme (flüchtige Fettsäuren/Insulin) induziert (BLUM et al. 1983). VIK-MO (1984b) verweist darauf, daß trotz unterschiedlichen Ausgangsniveaus vor der Fütterung die FFS-Konzentration nach Futteraufnahme einen Bereich von 50 - 75 $\mu\text{mol/l}$ einnimmt.

Die Art der Fütterung beeinflusst in gewissem Maß die FFS-Zusammensetzung. So ist bei hohem Konzentratfutteranteil auch die FFS-Konzentration höher (VIK-MO 1984c). LEBEDA u. PRIKRYLOVA (1981) beschrieben für die Sommer- gegenüber der Winterfütterungsperiode gleichfalls höhere FFS-Werte. Weitere Einflußfaktoren auf die FFS sind die Umgebungstemperatur sowie das Alter der Tiere. Bei niedriger Temperatur ist eine steigende Konzentration, bei älteren Tieren eine niedrigere zu finden (SASAKI 1979, LEBEDA u. PRIKRYLOVA 1981, MÜLLER et al. 1985). Auf Streßeinwirkung tritt katecholaminvermittelt eine Steigerung des FFS-Spiegels ein (KOLB u. FÜRLL 1973, KOSAK 1980). Genetisch bedingte Schwankungen der FFS-Konzentrationen sind nach HENRICSON et al. (1977) gering. Im Laktationsverlauf korrelieren die FFS negativ mit der Energiebilanz. Im ersten und zweiten Laktationsdrittel sind die Konzentrationen signifikant höher als im letzten Drittel und in der Hochträchtigkeit (SCHIEMANN et al. 1974, EJSYMONT, 1976, HENRICSON et al. 1977, KOSAK 1980, LEBEDA u. PRIKRYLOVA 1981, ZANARTU et al. 1983, CHILLIARD 1985, KUNZ u. BLUM 1985). Als Ausdruck des bereits a.p. eintretenden Energiedefizits kann 1 bis 2 W. a.p. ein Anstieg der FFS-Konzentration beginnen (HARASZTI et al. 1982, ROWLANDS u. REID 1982, KARSAI u. GAAL 1983, STANGASSINGER et al. 1983, PETHES et al. 1984). Subpartum steigen die FFS steil an, erreichen nach MÜLLER (1982) 4 Stunden vor (1,45 mmol/l) sowie 40 Minuten nach der Geburt (1,08 mmol/l) Maxima und schwingen innerhalb von 10 Stunden sinusförmig aus. HARASZTI et al. (1982) beschrieben den Gipfel der FFS-Konzentration bei Gesunden mit 0,4 mmol/l 0 - 4 d.p.p. Subklinisch an Ketose und Fettleber erkrankte Kühe wiesen FFS-Konzentrationen zwischen 0,8 bis 0,9 mmol/l in diesem Zeitraum als mittlere Maxima und klinisch an FMS erkrankte Tiere solche von 1,5 mmol/l auf. Letztere hatten auch 5 - 9 sowie 10 - 14 d.p.p. mit $\bar{x} = 1,4$ bzw. $\bar{x} = 1,1$ mmol/l deutlich signifikant höhere FFS-Konzentrationen gegenüber gesunden (0,2 bis 0,3 mmol/l) und subklinisch erkrankten Kühen (0,4 bis 0,6 mmol/l).

Diese durch retrospektive Analyse an 159 Kühen im peripartalen Zeitraum ermittelten Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Befunden u.a. von EJSYMONT (1976), SCHWALM u. SCHULZ (1976), BAIRD (1977), HENRICSON et al. (1977), SIMEONOV et al. (1977), VASKLEKIN u. SOLOMACHA (1977), HACKER u. SIERING (1978), DALE et al. (1979), KOSAK (1980), HUSVETH et al. (1982), GAAL et al. (1983), STANGASSINGER et al. (1983), NAGY et al. (1984), KUNZ u. BLUM (1985), REID et al. (1986) sowie STAUFENBIEL u. LÜGNER (1987).

Das Maximum der FFS-Konzentration wird bei gesunden Tieren immer in der dem Partus folgenden Untersuchung beschrieben. Abweichungen von diesem Konzentrationsverlauf und späteren Maxima weisen ebenso wie lange Persistenz hoher FFS-Konzentrationen auf pathologische Vorgänge hin (SIMEONOV et al. 1977, KOSAK 1980, STANGASSINGER et al. 1983). Das gilt insbesondere für die an Ketose erkrankten Kühe, wo der Morbiditätsgipfel 2 - 6 W. p.p. auch mit 4 - 10 fach erhöhten FFS-Konzentrationen ($> 1,0 \text{ mmol/l}$) verbunden ist (SIMEONOV 1977, BAIRD 1977, FILAR 1979, GORANOV 1982). Die FFS reagieren schnell auf Energiemangel (ROBERTS 1982). Im Vergleich zu Glucose und AA kulminieren sie früher. Mit den Leberlipiden korrelieren die FFS peripartal positiv (HUSVETH et al. 1982, GAAL et al. 1983, REID et al. 1986), desgleichen mit Bilirubin, BHB, AA und ASAT (HACKER u. SIERING 1978, DALE u. VIK-MO 1979, HARASZTI et al. 1982, GAAL et al. 1983).

Die Triglyceride (TG) des Blutes haben in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit gefunden, da sie als Bestandteil der in der Leber synthetisierten Lipoproteide in Beziehung zur Syntheseleistung der Leber gesetzt werden (BRUNSLEY et al. 1975, REID et al. 1977, REID u. COLLINS 1980).

CHILLIARD (1985) charakterisiert die Blut-TG generell als positiv korreliert mit der Energiebilanz. In der Trockenperiode werden wesentlich höhere Konzentrationen als während der Laktation gefunden (EJSYMONT 1976, HENRICSON et al. 1977, LEBEDA u. PRIKRYLOVA 1981).

Nach dem Partus tritt ein deutlicher, ca. 4 W. dauernder Konzentrationsabfall ein, dem im 2. und 3. Laktationsmonat ein Anstieg auf ca. 300 % folgt. Im 6. Laktationsmonat ist eine erneute Konzentrationsabnahme zu beobachten (EJSYMONT 1976). Eine leicht negative Korrelation zur Milchleistung fanden

HENRICSON et al. (1977). LEBEDA u. PRIKRYLOVA (1981) beschrieben weiterhin deutlich höhere TG-Konzentrationen während der Sommerfütterung (0,107 mmol/l) durch die höhere Fettaufnahme mit dem Grünfütter. Die von ihnen photometrisch bestimmten Konzentrationen betrugen im Mittel während der Winterfütterung 0,375 - 0,400 -, während der Sommerfütterung 0,45 - 0,50 mmol/l. Bei längerem Hungern fallen die TG im Blut ab, bei kurzzeitigem hingegen nicht (REID et al. 1977, 1979). Im Gegensatz dazu ist in der Leber bei Nahrungsentzug über 6 Tage ein 9 - 20facher Konzentrationsanstieg zu verzeichnen (REID 1973, BRUNSLEY 1975, REID et al. 1977). Bei Ketose beschrieben SCHWALM u. SCHULZ (1976) erhöhte TG-Konzentrationen im Blut und Leber, HENRICSON et al. (1977) sowie HARASZTI (1982) dagegen gegenüber gesunden signifikant erniedrigte im Blut.

Letztere registrierten gegenüber einheitlichen Konzentrationen um 0,35 mmol/l 4 W. a.p. 0 bis 4 d.p.p. bei gesunden Kühen 0,175 mmol/l, bei subklinisch ketoseerkrankten 0,10 mmol/l und bei Kühen mit FMS 0,04 mmol/l im Mittel. Auch MORROW et al. (1979) beschrieben für an FMS erkrankte Kühe um 33 - 50 % niedrigere TG-Konzentration im Blut gegenüber gesunden.

Dem humanmedizinischen Schrifttum sind positive Beziehungen zwischen Leberverfettung (Biopat) und TG-Spiegel im Blut zu entnehmen (LORENZEN 1971, HAYDN 1974, TORNIER 1974, EL ANSARI 1978).

Während bei Kühen mit physiologischem Laktationsverlauf 1 W. p.p. ein 3,3 facher TG-Anstieg in der Leber auftritt (REID et al. 1980), ist bei Futterentzug eine 8fache-, bei FMS eine 22fache Konzentrationserhöhung feststellbar (REID et al. 1977, COLLINS u. REID 1980, GAAL et al. 1983b, MAZUR et al. 1986, MILLS et al. 1986). Dabei steigt die TG-Konzentration von 2 - 3 g/kg auf Werte von 50 bis 100 g/kg und mehr an.

In vielfachen Untersuchungen wurde die TG-Akkumulation in der Leber als das Wesen der Leberverfettung beim FMS, der Ketose und der Hungerketose herausgestellt (u.a. REID 1973, COLLINS u. REID 1980, GAAL et al. 1983a, b, GRÖHN 1985). Entsprechend des TG-Gehaltes differenzierten GAAL et al. (1983a) zwischen milder (< 50 g/kg), mittelgradiger (50 - 100 g/kg) sowie schwerer (> 100 g/kg) Fettleber. Bei steigender Leberverfettung nimmt der Anteil TG zu, sodaß damit auch die diagnostische Aussagefähigkeit der Gesamtlipide in der Leber steigt (Korrelation bei 75 g Leberlipide/kg zu TG = 0,59, bei 96 g/kg = 0,80). So sind die engeren Korrelationen zwischen FFS und TG (0,51, ss) gegenüber denen zu Gesamtlipiden (0,21) erklärbar (GAAL et al. 1983b). Die mit steigender Leberverfettung und z.T. hypothetisch abgeleiteten funktionellen Veränderungen einschließlich klinischer Störungen sind in Tab. 17 zusammengestellt.

Tab. 17: Anatomische und funktionelle Leberveränderungen sowie klinische Auswirkungen beim Fettmobilisationssyndrom (FMS) (z.T. hypothetisch), zusammengestellt nach Angaben von REID (1973), COLLINS und REID (1980), REID (1982) sowie GRÖHN (1985)

Subzelluläre Leberveränderungen	funktionelle Veränderungen	klinische Folgen
↓ Mitochondrienzahl	↓ Syntheseleistung	Festliegen
↑ Mitochondrienschäden	↓ Vitamin-D-Aktivierung	postpartum
	↑ Enzymaustritt	
↓ granuliertes endoplasmatisches Retikulum	↓ Albuminsynthese	Mastitiden
	↑ Infektanfälligkeit	Endometritiden
↑ Lipid- und Proteinakkumulation	↑ venöser Druck, ↓ Blutfluß	Reproduktionsstörungen
	↓ Galleabfluß	Klauenerkrankungen
↓ Leberzellvolumen	↓ Östrogeninaktivierung	Körpermasseverlust
↓ Lipidabgabe	↑ Triglyzeride und FFS/Leber	Fettleber
	↑ FFS und ↓ Triglyzeride/Blut	Ketose

Im peripartalen Zeitraum bei Kühen bestimmte Lipidkonzentrationen der Leber enthält Tab. 11. Besonders bei der Erforschung der Ketosepathogenese wurden dem Glycogengehalt der Leber breite Aufmerksamkeit geschenkt und dessen Verminderung auf ca. 20 % als ein Charakteristikum angesehen (HIBBIT 1966, BALLARD et al. 1968, BAIRD et al. 1972, SMIRNOV 1975, SIMEONOV 1977, HARASZTI et al. 1980, GORANOV 1982).

In jüngerer Zeit griff MEHNERT (1987) die Glycogenbestimmung im Lebergewebe zur Charakterisierung der Leberfunktion auf. Er setzte die Lipidkonzentration der des Glycogens als Lipid-Glycogen-Quotient (LGQ) gegenüber, um die gegensätzlichen Veränderungen beider Metabolite deutlicher zu machen. Einen LGQ > 15 sah er als Hinweis auf eine Ketose bedingte Leberveränderung an.

In enger Beziehung zum peripartalen Energiestoffwechsel stehen die Ketonkörper (KK). Überwiegend wird über eine negative Korrelation zwischen Energiebilanz und KK-Konzentration berichtet (HEITZMANN et al. 1971, SCHÄFER 1976, HIBBIT 1979, 1982, HERDT et al. 1981, ANDERSON u. LUNDSTRÖM 1984b, VIK-MO 1984a, KUNZ u. BLUM 1985).

Dabei wird z.T. eine unterschiedliche Bewertung von Azetacetat (AA) und BHB vorgenommen und dem AA (DALE et al. 1979, GRÖHN et al. 1983, KAUPPINEN 1983b oder BHB (KELLY 1976, 1977, REMESY u. DEMIGNE 1976, REID et al. 1980, 1986, KUNZ u. BLUM 1985, de BEER et al. 1986), der Vorzug eingeräumt. Nach ANDRE (1983) korrelieren AA und BHB im Blut mit $r = 0,68$ sowie in der Milch mit $0,49$, nach KAUPPINEN (1983b) im Blut mit $r = 0,87$ hochsignifikant. Der einfacheren Analytik des BHB steht als Nachteil die auch unter 3.1. beschriebene Abhängigkeit von der Futteraufnahme im Tagesverlauf gegenüber (ANDERSON 1982, BLUM et al. 1983, KAUPPINEN 1983b, ANDERSON u. LUNDSTRÖM 1984a, VIK-MO 1984b).

HALSE et al. (1983) empfehlen deshalb die Blutentnahme zur BHB-Bestimmung vor der Morgenfütterung. Nach TYÖPPÖNEN u. KAUPPINEN (1980) ist BHB in gefälltem Problemmaterial stabil, bei AA muß bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ mit Verlust von 6 % täglich, im eingefrorenem Zustand mit 2 % wöchentlich gerechnet werden.

Im Hungerzustand tritt eine starke Konzentrationssteigerung beider KK ein (HEITZMAN et al. 1971, BAIRD 1977, CAPLE et al. 1977, REID et al. 1980). HOVE u. HALSE (1983) sehen in der FFS-Konzentration vor der Morgenfütterung mehr einen Hinweis auf das Energiedefizit, - in der KK-Konzentration einen solchen auf den Kohlenhydratbestand der Leber.

HERDT et al. (1981) messen dem BHB eine Indikatorfunktion für das gluconeogenetische Potential bei. Bei hoher Energieeinnahme reduziert sich die Ketonämie (VIK-MO u. REFSDAHL 1984); umgekehrt führt eine Fütterung, die nur den Bedarf zu 66 % deckt, zu einer Hyperketonämie sowie Hypoglykämie. Dabei variieren die FFS mehr mit dem Energiedefizit als mit dem AA (VIK-MO, 1984a). Zwischen Kühen in Mast- sowie normaler Kondition z.Z. des Partus fanden REID et al. (1986) p.p. keine Differenzen in der BHB-Konzentration.

HARASZTI et al. (1982) stellten gleichfalls bei Kühen mit subklinischer Ketose sowie FMS subpartum sowie 4 W. p.p. keine Unterschiede in der Acetonkonzentration fest. HOVE u. HALSE (1983) resümierten, daß für die Pathogenese der Hyperketonämie weniger der Verfettungsgrad a.p., als vielmehr das Energiedefizit p.p. von Bedeutung ist. KONDRACHIN (1976, 1977) sieht hingegen, ebenso wie UHLIG (1983) sowie UHLIG et al. (1988), in der Verhütung eines übermäßigen Fettansatzes in der Trockenperiode eine wichtige Prophylaxemaßnahme zur Verhütung der Ketose. GRÖHN et al. (1983) fanden unter verschiedenen Parametern bei Kühen mit spontaner Ketose zwischen Leberfett und BHB mit $r = 0,56$ (s) die höchste ermittelte Korrelation. Zum AA betrug sie $r = 0,47$ (s). Auch bei Kühen mit FMS ermittelten REID et al. (1980) zwischen BHB im Blut und dem TG-Gehalt der Leber eine gesicherte Beziehung von $r = 0,52$ (sss). Nach GAAL et al. 1983b, RAYSSIGUIER et al. 1986 korreliert BHB nicht mit den Leberlipiden, reflektiert aber gut den Ernährungszustand. Zum Grad der histologischen Leberverfettung berechneten UHLIG et al. (1988) bei energiereich gefütterten Kühen peripartal eine Mittelwertkorrelation von $r = 0,93$ (s).

GRÖHN et al. (1983) entwickelten für den Leberlipidgehalt die Formel: % Leberlipide $= 2,39$ (BHB + 11,7 (log OCT) - 6,15. Die widersprüchlichen Ergebnisse zum KK-Gehalt im Blut und den Leberlipiden werden z.T. so erklärt, daß eine stark verfettete Leber nicht mehr zu entsprechender KK-Synthese fähig sei.

KARSAI (1985) sind einige Besonderheiten der Ketose sowie des FMS zu entnehmen:

	FMS	Ketose
Auftreten	sofort p.p	2 - 4 W. p.p.
Ketonkörper	mittelgradig	excessiv
Leberlipide	massiv, diffus,	mittelgradig, zentrolobulär
Therapie	i.d.R. erfolglos,	i.d.R. erfolgreich
Prognose	ungünstig	gut

Obwohl beim FMS eine übersteuerte Lipolyse mit extremen FFS-Konzentrationen vorliegt, können diese nicht zur Glucose-Bildung genutzt werden. Hyperlipacidämie und Hypoglykämie stellen zwei relativ getrennte Phänomene dar. STAUFENBIEL et al. (1987) sehen dies als Dreh- und Angelpunkt für den Zusammenhang zwischen Energie- und Fettstoffwechsel der Milchkuh ("biologische Falle") an. Den Untersuchungen von REID et al. (1980), HARASZTI et al. (1982) sowie STANGASSINGER et al. (1983) ist zu entnehmen, daß die KK auch bei Kühen mit FMS bzw. intensiver Lipolyse im Zeitraum 3 - 6 W. p.p. kulminieren.

Möglicherweise ist ein gegensätzlicher Verlauf der Leberlipid- sowie der KK-Konzentration im Blut p.p. die Ursache für den z.T. als gering beschriebenen Zusammenhang zwischen beiden Kriterien (vgl. 3.2.2. und 3.2.3.).

Ähnlich differierend werden auch die Beziehungen zwischen KK und anderen Kriterien der Leberfunktion beschrieben. So messen z.B. HOVE u. HALSE (1983) dem Bilirubin und der ASAT eine geringe diagnostische Bedeutung bei, dgl. SCHÄFER u. WERNER (1974) der ASAT bei subklinischer Ketose. Positive Korrelationen zwischen KK und dem Bilirubin sowie der ASAT p.p. sind andererseits vielfach beschrieben (DALE et al. 1979, REID et al. 1980, GORANOV 1982; GRÖHN et al. 1983, KAUPPINEN 1984a). KAUPPINEN (1983c, 1984a, b) verwies ebenso wie GRÖHN et al. (1983) weiterhin auf enge Beziehungen von KK zur OCT und GGT.

4.1.2. Eigene Untersuchungen

Aussagen über die Diagnostik von Leberkrankheiten im peripartalen Zeitraum bei Kühen sollen sich auf die Reflexion der Lipidakkumulation sowie auf die Beziehungen der FFS zu klassischen Leberkriterien konzentrieren. Dazu wurde eine weitere

Analyse der Untersuchungen im peripartalen Zeitraum durchgeführt, bei denen über eine Leberbiopsie eine Bestimmung der Leberlipidkonzentration erfolgte.

4.1.2.1. Material und Methodik

Dieser Analyse liegen die Erhebungen in den Betrieben A (22 SMR-Kühe einer MVA, 8 W. a.p. bis 8 W. p.p., mittlerer Jahresleistung 4500 kg FCM) und B (18 SMR-Kühe einer Lehr- und Versuchsstation, 1 W. a.p. bis 4 W. p.p., mittlere Jahresleistung 5350 kg FCM) zugrunde (vgl. 3.2.2. und 3.2.3.).

Von den 18 Kühen des Betriebes B wurden Leberbiopsien bei 13 Tieren peripartal durchgeführt und auch nur die bei diesen ermittelten klinisch-chemischen Blutbefunden den Leberlipiden gegenübergestellt. Von den Kühen des Betriebes B liegen histologische Untersuchungsbefunde der Leberbiopsate vor. Zum Nachweis der Bindungen zwischen Leberlipiden bzw. FFS und anderen Parametern wurden korrelationsanalytische Berechnungen von Mittel- und Einzelwerten durchgeführt.

4.1.2.2. Ergebnisse

Für den Betrieb A sind die in Blut und Leber ermittelten Ergebnisse in den Abb. 23 und 24 (3.2.2.) grafisch dargestellt, deren Charakteristika Leberlipiderhöhungen bis $\bar{x} = 86,2$ g/kg 2 W. p.p. mit inverser Glycogenkonzentration, FFS-Gipfel 1 W. p.p. mit $\bar{x} = 0,254$ mmol/l, kontinuierlich bis 1,36 mmol/l steigende BHB- und bis 0,96 mmol/l erhöhte KK-Konzentrationen sowie deutlich bis $\bar{x} = 1289$ nkat/l gesteigerte ASAT-Aktivitäten 1 W. p.p. waren.

Aus den Untersuchungen 8, 2 und 1 W. a.p. sowie 4 und 8 W. p.p. wurden für Leberlipide,-glycogen sowie FFS aus je 110 Einzelwerten folgende statistische Maßzahlen berechnet:

	Leberlipide g/kg	Leberglycogen g/kg	FFS μmol/l
\bar{x}	31,6	29,6	68,4
$\pm s$	25,0	10,9	39, 39,2
$\bar{x} + s$	56,6		107,6
$\bar{x} - s$		18,7	

Entsprechende Berechnungen für den Zeitraum 1 und 2 W. p.p. ergaben aus je 44 Einzelwerten:

\bar{x}	75,8	12,6	220,4
$\pm s$	47,8	9,2	115,3
$\bar{x} + s$	123,6		335,7
$\bar{x} - s$		3,4	

Der Bereich $\bar{x} \pm s$ ist weitgehend mit den Kontroll- und Toleranzgrenzen im Sinne der TGL 34313 identisch. Eine derartige Allgemeingültigkeit kann aber besonders für die Zahlen 1 und 2 W. p.p. nicht abgeleitet werden, da bei den Kühen p.p. ein Defizit in der Energieversorgung bestand.

Die prinzipiellen Zusammenhänge im peripartalen Zeitraum bringen die Mittelwertkorrelationen in Tab. 18 zum Ausdruck. Demnach korrelierten mit den Leberlipiden die ASAT und das Bilirubin (0,90 bzw. 0,87) über eine Exponentialfunktion am engsten; aber auch die GLDH, der LGQ, das BHB und die KK, die FFS sowie das GEW korrelierten signifikant, nicht aber z.B. die TG, der FTG und die GGT.

Die stärkste Korrelation zum Leberlipidgehalt wurde für die Energiebilanz (-0,91) errechnet. Im Vergleich zum Leberlipiden sind die Korrelationskoeffizienten zum Leberglycogengehalt fast alle kleiner, - für ASAT, Bilirubin, BHB und KK zudem nicht statistisch gesichert. Die FFS korrelierten sehr eng mit der ASAT (0,94), dem LGQ (0,95) sowie FTQ (0,85), der GLDH (0,90) und mit dem Bilirubin (0,80), statistisch nicht gesichert u.a. mit dem BHB, den KK sowie mit der Energiebilanz.

Tab. 18: Korrelationskoeffizienten zwischen klinisch-chemischen Parametern sowie Futterkennwerten bei Kühen im peripartalen Zeitraum bei Energieunterversorgung post partum

	Glycogen	FPS	EG	KK	BHB	Glucose	Insulin	IGQ	FPS/IG	Bilirubin	ASAT	AP	GEW	Harnstoff	GIDH	GGT	AKFr	PEQ	d MEP
Fett	-0,17e	0,74	0,63	0,74	0,76e	-0,60	-0,87e	0,78e	0,61	0,87e	0,90e	-0,38	0,67e	-0,57	0,83e	-0,16	-0,91e	0,22	0,41e
Glycogen	-	-0,69e	-0,56e	0,49	0,54	-0,69e	0,33	-0,30	-0,46	-0,15	-0,40	-0,82e	0,69	-0,12	-0,37	0,49	-0,34	-0,39	-0,53
FPS	-	-	0,61	0,22e	0,26e	-0,14	-0,84e	0,95	0,85	0,80	0,94	0,25	0,06	0,21	0,90	-0,28	-0,43	0,13	0,43
EG	-	-	-	0,14	0,04	0,01	-0,52e	0,26	0,14	0,29	0,62	0,21	0,08	0,14	0,62e	-0,24	-0,15	0,02	0,16
KK	-	-	-	-	0,98	-0,82	-0,64e	0,16	0,22	0,60e	0,50e	-0,85	0,91	0,05	0,43	0,10	-0,91	0,28e	0,38e
BHB	-	-	-	-	-	-0,91e	-0,60	0,35e	0,36e	0,65e	0,51e	-0,85	0,94	-0,43	0,47e	-0,02	-0,96e	0,17e	0,28e
Glucose	-	-	-	-	-	-	0,34	-0,15e	-0,20	-0,65e	-0,41e	0,82	-0,96	0,61e	-0,36	-0,38	0,86e	0,29	0,25
Insulin	-	-	-	-	-	-	-	-0,82e	-0,80e	-0,80	-0,88	0,23	-0,40e	0,23	-0,85	0,45	0,71	-0,56e	-0,78e
IGQ	-	-	-	-	-	-	-	-	0,94	0,75	0,90	0,23	0,03	-0,29	0,91	-0,30	-0,53e	0,15	0,46e
FPS/IG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,82	0,79	0,10	0,10	-0,32	0,78	-0,23	-0,53e	0,28e	0,53
Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,84e	0,29	0,52e	-0,67	0,76	0,10	-0,79e	0,14	0,37e
ASAT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,37e	-0,46	0,98	0,29	-0,70e	0,12	0,44e
AP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,88	0,14	-0,01	-0,33	0,66e	0,04	0,10
GEW	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,48	0,35	0,23	-0,87e	-0,15	-0,15
Harnstoff	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,21	-0,02	0,59	-0,34	-0,41e
GIDH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,29	-0,67e	0,10	-0,42e
GGT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,34	-0,63	-0,80

Irrtumswahrscheinlichkeit (einseitig) d kEPr = Differenz zwischen Energiebedarf und -aufnahme
 $p \leq 0,05 : 0,67, p \leq 0,01 : 0,83$ d MEP = Differenz zwischen Milchertrag aus Energie und Protein
 e = Korrelation folgt e - Funktion

Tab. 19: Korrelation der Leberlipide mit ausgewählten Parametern bei Kühen (Betrieb A)
im peripartalen Zeitraum

	Korrelation mit zeitgleichen Leber- lipidkonzentrationen			Korrelation zu Leberlipid- konzentration 2 W. p.p.	
	1 W. a.p.	1 W. p.p.	2 W. p.p.	1 W. p.p./2 W. p.p.	2 W. p.p./2 W. p.p.
Glucose	0,31	- 0,23	- 0,32	- 0,47	0,20
BHB	0,39	0,46	0,42	0,56	0,14
KK	0,65	0,44	0,25	0,21	- 0,02
FFS	0,28	0,41	0,60	0,45	0,55
TG	0,31	0,46	- 0,05	0,15	- 0,24
FTG	- 0,06	- 0,14	0,32	0,42	0,10
Glycogen	- 0,01	0,24	- 0,32	- 0,25	- 0,51
LGQ	0,58	0,27	0,61	0,55	0,55
ASAT	- 0,24	0,27	0,34	0,12	0,03
Bilirubin	- 0,01	0,46	0,42	0,37	0,59
GLDH	0,01	0,07	0,21	0,30	0,38
GGT	- 0,19	- 0,54	- 0,15	- 0,30	- 0,20
AF	0,11	0,01	0,25	- 0,10	- 0,11
GEW	0,30	0,36	- 0,30	- 0,24	- 0,13
Harnstoff	- 0,08	- 0,45	- 0,40	- 0,39	0,31
Insulin	0,19	0,01	- 0,10	- 0,12	- 0,01

Zwischen TG und anderen Parametern ergaben sich keine gesicherten Korrelationen, dagegen hohe zwischen Glucose und BHB (-0,91), KK (-0,82), GEW (-0,96) und der Energiebilanz (0,86). Der Quotient FTG korrelierte zu Leberlipiden weniger als FFS, Bilirubin, und ASAT, desgleichen der LGQ zu ASAT und Bilirubin.

Tab. 19 beinhaltet Einzelwertkorrelationen zeitgleicher Werte 1 W. a.p. sowie 1 und 2 W. p.p. Der Inhalt der Mittelwert- (Tab. 18) und Einzelwertkorrelationen ist nicht voll identisch. Erstere widerspiegelt die prinzipiellen Beziehungen peripartal, letztere nur die Situation zur jeweiligen Probenentnahme. So konnten bei den Einzelwerten keine signifikanten Korrelationen für die ASAT und die GLDH zu den Leberlipiden berechnet werden. Zu allen drei Entnahmen bestanden nur zwischen Leberlipiden und BHB statistisch gesicherte Korrelationen. Mit steigender Lipidakkumulation wurden die Beziehungen zu den FFS enger (0,28, 0,41, 0,60), zum Bilirubin auch statistisch gesichert (0,46, 0,42); die Beziehungen zu den KK wurden dagegen schwächer (0,65, 0,44, 0,25).

Die Frage nach der Vorhersagbarkeit beinhalten die Korrelationsberechnungen der einzelnen Parameter 1 W. p.p. zum Leberlipidgehalt 2 W. p.p. (Tab. 19). Der größte Korrelationskoeffizient von den Blutparametern wurde wiederum für das BHB (0,50) berechnet; es folgen statistisch gesicherte Zusammenhänge zu Glucose (-0,47), FFS (0,45), FTG (0,42), Harnstoff (-0,39) und Bilirubin (0,37). Der Vergleich der Einzelwerte von Leberlipiden 2 W. p.p. zu Blutinhaltsstoffen 4 W. p.p. kann als Frage nach den Folgen der Fettinfiltration aufgefaßt werden. Tab. 19 ist zu entnehmen, daß gesicherte Zusammenhänge zwischen dem Leberlipidgehalt 2 W. p.p. sowie dem Bilirubin (0,59), FFS (0,55), FTG (0,55), Glycogen (-0,54) und der GLDH (0,38) 4 W. p.p. bestehen.

Analoge Vergleiche für die FFS enthält Tab. 20.

Tab. 20: Korrelation der FFS mit ausgewählten Parametern bei Kühen (Betrieb A) im peripartalen Zeitraum

	Korrelation mit Zeitgleichen FFS - Konzentrationen			Korrelation mit FFS der vorausgegangenen Probenentnahme		
	1 W. a. p.	1 W. p. p.	2 W. p.p.	1 W. p. p.	2 W.p.p.	4 W.p.p
Glucose	0,30	- 0,15	- <u>0,36</u>	- <u>0,48</u>	- 0,20	- 0,11
BHB	- 0,08	<u>0,49</u>	0,30	<u>0,58</u>	0,18	<u>0,48</u>
KK	<u>0,44</u>	<u>0,60</u>	0,28	<u>0,38</u>	0,05	<u>0,36</u>
TG	0,25	0,08	0,05	- 0,17	0,10	<u>0,60</u>
Glycogen	- 0,33	- 0,14	0,01	0,02	0,05	0,09
LGQ	0,22	0,32	<u>0,38</u>	0,06	<u>0,36</u>	<u>0,36</u>
ASAT	-0,34	<u>0,49</u>	0,05	0,09	0,34	0,03
Bilirubin	0,28	<u>0,80</u>	<u>0,68</u>	<u>0,37</u>	0,26	0,30
GLDH	0,13	0,12	0,08	0,11	0,10	0,05
Leberlipide	0,28	<u>0,41</u>	<u>0,60</u>	0,15	<u>0,45</u>	<u>0,36</u>
FFS				<u>0,44</u>	0,25	0,29
einseitig	zweiseitig					
p \leq 0,05 :	0,36	0,42				
p \leq 0,01 :	0,49	0,54				
p \leq 0,001 :	0,60	0,65				

Es ist zu erkennen, daß keiner der Parameter bei allen Probenentnahmen signifikant mit den FFS korrelierte, bei erhöhten FFS-Konzentrationen 1 und 2 W. p.p. aber gesicherte Beziehungen zum

Praktisch identisch waren die TG-, Bilirubin- und GEW-Konzentrationen sowie die ASAT-Aktivitäten. Statistisch gesicherte Unterschiede konnten nur für höhere GGT-Aktivitäten bei den zuchtuntauglichen Kühen berechnet werden.

Die in Betrieb B durchgeführten histologischen Leberuntersuchungen bestätigten 1 W. a.p. überwiegend geringere peripherlobulär feintropfige Fettinfiltrationen (Grad der Leberverfettung : 1,4, nach JOHANNSEN et al. 1988). 1 W. p.p. wurde in den meisten Proben eine mittelgradige peripherlobuläre Fettinfiltration, - bei 1/3 der Proben aber auch diffus fein- bis großtropfige Infiltrate gefunden. 2 W. p.p. bestand insgesamt derselbe Befund. Der Grad der Leberverfettung ergab jeweils 2,7.

Die klinisch-chemischen Befunde (Abb. 26) waren u.a. durch FFS-Gipfel 1 W. p.p. mit $\bar{x} = 0,29$ mmol/l, BHB-Maxima 2 W. p.p. mit $\bar{x} = 1,1$ mmol/l, sinkende Glucosekonzentrationen ($\bar{x}_{\min} = 2,47$ mmol/l sowie Bilirubin- und ASAT-Maxima ($\bar{x} = 5,87$ µmol/l bzw. 1100 nkat/1 W. p.p. gekennzeichnet. Die höchsten Leberlipidkonzentrationen wurden erst 4 W. p.p. ($\bar{x} = 131$ g/kg) bestimmt.

Die für diese Untersuchungen errechneten Korrelationskoeffizienten der Mittel- und Einzelwerte enthält Tab. 22. Die engsten Beziehungen zum Leberlipidgehalt im Versuchsablauf ließen sich für Glucose ($r = -0,998$) und Thyroxin ($r = -0,998$) statistisch absichern. Neben dem GEW und Insulin ließ auch das BHB eine enge Bindung erkennen. Die Differenzen zwischen Betrieb A und B kamen auch in den Einzelwertkorrelationen zum Ausdruck. Zu allen Untersuchungszeitpunkten hatte die Glucosekonzentration des Plasmas eine hohe negative Beziehung zum Leberlipidgehalt. Für das BHB traf das nur 2 W. p.p., - für das Bilirubin 1 W.a.p. und für die ASAT 1 W. a.p. sowie 2 W. p.p. zu.

4.1.3. Diskussion

Bereits die grafische Darstellung (Abb. 23) ließ einen gleichartigen Kurvenverlauf von FFS und Leberlipiden mit dem um eine Woche späteren Maximum der Leberlipide erkennen.

Als Grenzbereiche ($\bar{x} + s$) wurden für die Zeit a.p. sowie ab 4 Wochen p.p. 57 g/kg sowie für den Zeitraum 1 und 2 Wochen p.p. 124 g/kg berechnet.

- Zwischen Leberlipiden und FFS im Plasma bestanden für Mittelwerte peripartal wie auch für Einzelwerte zu verschiedenen Zeitpunkten gesicherte Korrelationen. Sie wurden mit steigendem Lipidgehalt enger. Die Konzentrationssteigerungen der FFS geht der der Leberlipide voraus. Korrelationsberechnungen belegten den diagnostischen und prognostischen Wert dieser Konstellation.
- Eine ebenso enge Bindung wie die FFS zeigte auch das BHB zu den Leberlipiden. Pathologische Lipidkonzentrationen waren in allen Fällen mit erhöhten BHB-Werten gekoppelt, d.h., daß eine höhere BHB- auch eine größere Leberlipidkonzentration erwarten läßt. Die Gesamtketonkörper wiesen dagegen einen lockereren Zusammenhang zu den Leberlipiden auf.
- Ähnlich dem BHB korrelierte das Bilirubin regelmäßig gesichert positiv mit der Konzentration der Leberlipide. Allerdings waren die Bilirubinwerte bei pathologisch erhöhten Leberlipiden nur in 38 % der Fälle gleichfalls erhöht. Somit ist bei Hyperbilirubinämie mit verstärkter Fettinfiltration in der Leber, aber nicht regelmäßig mit der umgekehrten Konstellation zu rechnen.
- Die ASAT-Aktivitäten zeigten peripartal prinzipiell denselben Kurvenverlauf wie die Leberlipide und damit eine statistisch gut gesicherte Mittelwertkorrelation. Bei Einzelwertkorrelationen zu verschiedenen Zeitpunkten konnten diese Beziehungen allerdings seltener gesichert werden. Pathologische Lipidkonzentrationen in der Leber waren immer mit gesteigerten ASAT-Aktivitäten verbunden. Andere Einflußfaktoren auf das Enzym sind aber zu berücksichtigen.
- Die Triglyceridkonzentrationen korrelierten mit dem Leberlipidgehalt positiv. Eine Syntheseinsuffizienz der Leber für diesen Metaboliten konnte nicht bestätigt werden. Der Aufwand zur Ermittlung des FFS/Triglycerid-Quotienten wird nicht durch entsprechende Resultate gerechtfertigt.

TABELLE 22: Korrelation der Leberlipidkonzentrationen mit ausgewählten klinisch-chemischen Parametern bei Kühen (Betrieb B) in peripartalen Zeitraum (n = 13)

	Mittelwert- korrelation	Korrelation 1 W. a. p.	zeitgleicher 1 W. p. p.	Einzelwerte 2 W. p. p.
Glucose	- 0,99	- 0,61	- 0,62	0,63
BHB	0,74	- 0,01	0,19	0,74
FPS	0,57	0,53	0,28	0,34
NSBA	0,03	0,18	0,13	- 0,62
Pa	- 0,49	- 0,20	- 0,32	0,16
Gesamteiweiß	0,92	0,02	0,40	0,21
Harnstoff	0,27	0,09	- 0,18	0,29
Creatinin	- 0,54	- 0,16	0,19	0,15
ASAT	0,25	0,63	0,34	0,48
Bilirubin	-0,02	0,53	0,22	-0,03
Insulin	0,86	n.b.	n.b.	n.b.
Cortisol	- 0,76	-0,11	- 0,32	0,14
T ₃	- 0,41	-0,39	0,04	-0,76
T ₄	- 0,99	-0,51	0,05	-0,46
p <0,05	0,88	einseitig: 0,48	zweiseitig: 0,55	
p <0,01	0,96	0,63	0,68	
p <0,01	0,99	0,76	0,80	

Diese Identität wurde durch den statistisch gesicherten Korrelationskoeffizient belegt, der mit $r = 0,89$ erheblich gegenüber $r = 0,75$ größer wird, wenn die FPS phasenverschoben den Leberlipiden gegenüber gestellt werden.

Aus den Einzelwertkorrelationen wurde deutlich, daß die Bindungen mit steigendem Leberlipidgehalt größer werden.

Allerdings traf dies nur für Betrieb A zu. Die mit der o.g. Phasenverschiebung verbundenen gegensätzlichen Bewegungen um den Kulminationspunkt sind die Ursache dafür, daß mathematische Berechnungen diese Beziehungen, wie z.B. auch bei GAAL et al. (1983b), zahlenmäßig nicht zum Ausdruck zu bringen. Unterstützt wird diese Auslegung durch den höheren Korrelationskoeffizient, wenn die FPS 1 W. p.p. mit den Leberlipiden 2 W. p.p. korreliert werden.

Werden 2 W. p.p. hohe Leberlipidkonzentrationen erreicht, hat dies offensichtlich auch noch hohe FFS-Konzentrationen 4 W.p.p. zur Folge (Tab. 19).

Die Untersuchungen zeigten insgesamt, daß die FFS klinisch-diagnostisch gut verwertbar die peripartale Lipomobilisation, wie z.B. von den Arbeitsgruppen um REID, HARASZTI, KARSAI u. HERDT beschrieben, zu erkennen geben. Im Material des Betriebes A waren a.p. FFS-Konzentrationen über der errechneten Toleranzgrenze von $110 \mu\text{mol/l}$ nur vereinzelt bei den Kühen vorhanden, die p.p. Leberlipidwerte über 120 g/kg erreichten. 1 W. p.p. hatten 2 der 6 Kühe FFS-Konzentrationen über den für diesen Zeitpunkt berechneten Toleranzbereich von $340 \mu\text{mol}$, derartige waren aber auch bei weiteren 2 Kühen feststellbar. 2 W. p.p. betrug das Verhältnis 1 : 1. 4 W. p.p. waren FFS-Konzentrationen $>110 \mu\text{mol/l}$ nur noch bei 4 Kühen, die über 120 g/kg Leberlipide aufwiesen, sowie bei einer weiteren Kuh zu beobachten. Die generell peripartal intensivere Lipomobilisation in Betrieb B fand mit 46 % über $110 \mu\text{mol/l}$ liegende FFS-Konzentration 1 W. a.p. sowie mit 33 % 1 W. p.p. und 25 % 2 W.p.p. über $340 \mu\text{mol/l}$ seinen Ausdruck. Mit diesen FFS-Konzentrationen korrespondierten Leberlipidgehalte über 120 g/kg . Nur bei einer der 13 Kühe traf dies nicht zu. In diesem Bestand B hatten die FFS auch 1 W. p.p. das Maximum, die Leberlipide stiegen dagegen bis 4 W. p.p. an. Daraus erklären sich die relativ niedrigen Korrelationskoeffizienten (Tab. 22), die absoluten Werte stehen aber in guter Übereinstimmung.

Im peripartalen Zeitraum sind für die TG des Blutes aus diagnostischer Sicht hauptsächlich zwei Einflußfaktoren von Interesse: die positive Korrelation zur Energiebilanz (EJSYMONT 1976, CHILLIARD 1985) sowie die verminderte Synthese bei Leberschäden (HARASZTI et al. 1982). In den eigenen Untersuchungen konnte zu den FFS aber keine aus o.g. Literaturquelle zu erwartende negative Korrelation in der Grundgesamtheit des Betriebes A berechnet werden (Tab. 18, 20). Tab. 21 sind nicht gesicherte negative Beziehungen zwischen FFS und TG bei den Kühen mit erhöhten Leberlipidwerten zu entnehmen.

Der von HARASZTI et al. (1982) beschriebene FTQ ist hauptsächlich von der TG-Konzentration abhängig. Hohe Quotienten im eigenen Material gingen ausschließlich auf niedrige TG-Werte zurück. Von 32 Einzelwerten $< 0,10$ mmol/l entfielen 11 auf die 6 Kühe mit erhöhten Leberlipiden, d.h., es lag annähernd proportionale Verteilung vor. Post partum waren es von 28 insgesamt nur 6. Wenn auch aus dem FTQ gegenüber den FFS bereits 1 W. a.p. ein auf erhöhte Lipolyse hindeutender, signifikant erhöhter Wert zu entnehmen ist, dürften insgesamt weder die geringe Aussagesicherheit noch der hohe methodische Aufwand eine routinemäßige TG-Bestimmung rechtfertigen.

Generell ist eine enge Bindung der FFS zu den KK (Einzelwertkorrelationen) zu bestätigen. Die im Literaturteil beschriebenen mehr oder weniger gegenläufigen Beziehungen zwischen KK und Leberlipiden trafen für die FFS und KK noch mehr zu, da die Kulminationspunkte noch mehr differierten.

GAAL et al. (1983b) berechneten für BHB und FFS eine positive Korrelation (s). Neben dem BHB und KK (Einzelwertkorrelationen) stehen die FFS auch zum Bilirubin, zur ASAT und GLDH in enger Bindung. Dabei sind vor allem die bei Einzel- wie Mittelwertkorrelationen festzustellenden, statistisch gesicherten Verbindungen zum Bilirubin hervorhebenswert, die auf ein gemeinsames pathogenetisches Grundmoment hindeuten, das in der Kompetition um ein hepatozytäres Transportprotein besteht (NAYLOR et al. 1980). Bei den Kühen mit pathologischen Leberlipidwerten (Tab. 21) lagen die Bilirubinkonzentrationen nur in 3 von 8 Fällen über der Toleranzgrenze. Offensichtlich ist dies damit zu erklären, daß die FFS- und Bilirubinspiegel im Blut bereits wieder sinken (2 W. p.p.), das Leberfett sich aber nicht so schnell verminderte.

Auch DALE et al. (1979) sowie REID et al. (1980, 1986) stellten zwischen FFS und Bilirubin peripartal enge Bindungen fest. Trotzdem der Kurvenverlauf der FFS und ASAT peripartal identisch war und dies auch in dem hohen Mittelwertkorrelationskoeffizient zum Ausdruck kam (0,94, ss), sind die Korrelationskoeffizienten der Einzelwerte nur 1 W. p.p. statistisch abzusichern.

Die aus Tab. 21 zu entnehmenden ASAT-Einzelwerte bei Kühen mit pathologischen Leberlipidwerten lagen überwiegend (7 von 8 Fällen) über der Toleranzgrenze. In Betrieb B war das Bild umgekehrt. Dort korrelierten die FFS-Mittelwerte nicht signifikant mit der ASAT, dafür die Einzelwertkorrelationen 1 W. a.p. Zu diesem Zeitpunkt lagen bereits 77 % der Proben über 700 nkat/l und 31 % der 13 Proben über 1200 nkat/l. Da in dieser Zeit noch keine stärkeren Einflüsse seitens des Uterus auf die ASAT-Aktivitäten vorliegen (EULENBERGER 1983), unterstützten diese Befunde die Zusammenhänge zwischen Hyperlipacidämie, Steathose sowie erhöhter ASAT-Aktivität (BOGIN u. SOMMER 1978, REID u. COLLINS 1980, LOTTHAMMER 1982, UHLIG et al. 1988). 1 W. a.p. verhielten sich die Mittelwerte der FFS und ASAT in den Betrieben A : B wie 72 : 128 $\mu\text{mol/l}$ und 846 : 953 nkat/l, 1 W. p.p. wie 254 : 290 $\mu\text{mol/l}$ und 1289 : 1100 nkat/l. Aus dieser Gegenüberstellung ist zu entnehmen, daß die 1 W. a.p. bestehende Differenziertheit 1 W. p.p. trotz weiterhin hoher FFS-Konzentration nicht mit permanent erhöhten ASAT-Aktivitäten verbunden war.

Die unterschiedlichen Beziehungen der FFS zu den Kriterien des Eiweißstoffwechsels sowie zu den untersuchten Hormonen verdeutlichen, daß es für den peripartalen Zeitraum kein festes Regulations- und Reaktionsschema gibt, sondern verschiedene Einflüsse, die hauptsächlich in Fütterung und Leistung zu suchen sind, modifizierend wirken (FARRIES 1971, 1984, KONDRACHIN 1976, LOTTHAMMER 1982, BERGLUND u. LARSEN 1983).

SCHÖNFELDER (1987) resümierte die Literatur über den Leberlipidgehalt bei Rindern dahingehend, daß mit einem physiologischen Gehalt von 30 - 40 g/kg, der p.p. auf 70 - 120 g/kg ansteigt, zu rechnen ist. In eigenen Untersuchungen wies er indirekt über die Messung der Dielektrizitätskonstante an Schlachtlebern nach, daß ab einer Lipidkonzentration > 60 g/kg bedeutende Veränderungen der Zellwandpermeabilität eintreten. Der in vorliegendem Material errechnete Grenzbereich von 57 g/kg für den Zeitraum a.p. sowie 4 W. p.p. stimmt mit dieser Angabe gut überein.

Dasselbe gilt für den Grenzbereich von 124 g/kg für die Zeit 1 - 2 W. p.p. im Vergleich mit Literaturangaben (MULLEN 1976, CORNELIUS 1980, REID et al. 1977, 1979, 1980, FRONK et al. 1980, HUSVETH et al. 1982). Die mit $\bar{x} = 110$ und 117 g Gesamtlipide/kg Leber im Betrieb B 1 und 2 W. p.p. vorliegende erhebliche Zunahme des chemisch bestimmten Leberlipidgehaltes kam im histologisch bestimmten Grad der Leberverfettung von jeweils 2,7 (1 W. a.p.: 1,4) nur bedingt zum Ausdruck. Unter vergleichbaren Bedingungen ermittelten JOHANNSEN et al. (1988) 2 W. p.p. 3,13, - bei einer restriktiv ernährten Gruppe 1,88. Sie betonten bei allen Tieren peripartal eine starke Variabilität.

Auf der Basis dieser Quantifizierungsart konnten sie für die Mittelwerte gesicherte Korrelationen zu ASAT (ss), ALAT, Bilirubin und KK (jeweils s), - nicht für LDH, AP, Cholesterol, GEW und Glucose berechnen. GRÖHN (1985) schlußfolgerte aus vergleichenden Untersuchungen, daß nur das Leberbioptat eine exakte Zustandsbeschreibung der Leber ermöglicht und daß eine Voraussage des Leberlipidgehaltes über Blutparameter nicht möglich ist. Unter verschiedenen labordiagnostischen Kriterien kristallisierten sich das BHB und der log der OCT-Aktivität immer noch als am besten geeignet heraus. Für diese konnte, wie für AA, Glucose, ASAT und SDH, eine schwach gesicherte Korrelation (s), ein höherer Absicherungsgrad aber nicht ermittelt werden. In den eigenen Erhebungen bestanden die engsten Beziehungen beim Mittelwertvergleich zu ASAT, Insulin (neg.), Bilirubin und GLDH mit $p < 0,01$ - Absicherung. Dies unterstreicht ihre diagnostische Eignung. Dieser prinzipielle Trend wird für das Bilirubin auch durch die positiven Einzelwertkorrelationen zum Leberlipidgehalt, die mit einer Ausnahme (Tab. 19) alle statistisch abgesichert sind, unterstrichen. Dasselbe traf für das BHB zu. Von den Blutparametern hatte das BHB 1 W. p.p. zum Leberlipidgehalt 2 W. p.p. im Sinne der Vorhersagbarkeit sogar den höchsten Korrelationskoeffizienten. Gegenüber dem Bilirubin, das bei den Proben mit erhöhter Lipidkonzentration (Tab. 21) nur in 38 % der Fälle erhöht war, wies das BHB zu 100 % Kon-

zentrationen über 0,53 mmol/l auf. Im Vergleich zum BHB zeigten die KK diese gute Aussagefähigkeit nicht. Die von verschiedenen Autoren, z.B. KELLY (1976) sowie KUNZ u. BLUM (1985), getroffene Aussage über den höheren Wert des BHB wird damit bestätigt.

Die ASAT hatte bei den Einzelwertkorrelationen keine signifikanten Beziehungen zum Leberlipidgehalt. Allerdings waren 88 % der Proben mit vermehrten Leberlipiden (Tab. 21) auch mit deutlichen ASAT-Aktivitätssteigerungen verbunden.

Die Mittelwerte des GEW korrelierten peripartal signifikant mit den Leberlipiden, die Einzelwerte allerdings nicht. Der diagnostische Wert dürfte demnach in Bezug auf die Leberfunktion als beschränkt einzuordnen sein.

Da in Verbindung mit intensiver Lipomobilisation m.o.w. regelmäßig über schlechtere Fruchtbarkeitsleistungen berichtet wird (FARRIES 1971, 1982, SOMMER 1975, LOTTHAMMER 1979, REID et al. 1979, HARASZTI 1980 a, b, c, ROWLANDS u. REID 1982, UHLIG 1983, MARKUSFELD 1985), erfolgte eine Differenzierung der Grundgesamtheit des Betriebes A nach Kühen, die p.p. konzipierten (A) und solchen, die zuchtuntauglich eingeordnet wurden (B) in der Zeit 1 und 2 W. p.p. Die damit verbundene Frage, ob in dieser Zeit stärkster Belastung des Energiestoffwechsels zwischen beiden Gruppen gesicherte Unterschiede bei den oben besprochenen Parametern festzustellen sind, muß negativ beantwortet werden. Die wieder konzipierende Gruppe wies sogar im Trend die weniger günstigen Befunde aus. Lediglich die Aktivität der GGT war in Gruppe B 2 W. p.p. gegenüber Gruppe A signifikant (s) höher. Der für das Rind geltende Grenzwert von 360 nkat/l wurde von Gruppe B deutlich überschritten. Weder bei den Mittelwert- noch bei den Einzelwertkorrelationen ließ aber dieses Enzym sinnvolle und gesicherte Beziehungen zu den Leberlipiden oder FFS erkennen. Aus der genannten Kasuistik gesteigerter Lipidwerte ist eine erhöhte GGT-Aktivität in 63 % der Fälle bei gesicherter negativer Korrelation ($r = -0,63$) zu entnehmen. Insgesamt ist die Konsequenz zu ziehen, daß die unterschiedlichen Fruchtbarkeitsleistungen in den geprüften Kriterien keinen Niederschlag fanden.

Die im Betrieb B gesammelten Ergebnisse bestätigten weitgehend die Befunde des Betriebes A mit dem hohen diagnostischen Ausgangswert der FFS, des BHB sowie des Bilirubins. Im Betrieb B wurden für die ASAT zum Leberlipidgehalt der Einzelwerte höhere, überwiegend statistisch gesicherte Korrelationen erhoben. Der LGQ wies zum Leberfett als der dominierenden Variablen eine gesicherte Beziehung (s), die zu den FFS noch erheblich enger (sss) war, auf. Auch die hohen Korrelationen zum Bilirubin (0,75, s) und zur ASAT (0,90, ss) sowie GLDH (0,91, ss) unterstrichen den diagnostischen Wert dieses Quotienten. Die zwischen Lipid- und Glycogenkonzentrationen bereits a.p. divergierenden Prozesse führen in Betrieb A bereits zu diesem Zeitpunkt zu signifikanter Vergrößerung des Quotienten, dessen Maximum 1 W. p.p., determiniert durch die stark abgesunkene Glycogenkonzentration, eintritt. Der dort berechnete Quotient von 19,3 liegt über dem von MEHNERT (1986) mit 15,0 angegebenen. Zum Glycogen selbst ergibt die Mittelwertkorrelation (Tab. 18) nur wenig gesicherte Koeffizienten, z.B. zu den FFS (- 0,69, s). Wie kein anderer Parameter deutete die niedrige Glycogenkonzentration 1 W. a.p. aber auf die p.p. einsetzenden Störungen. Auch 1 W. p.p. waren die Kühe mit den höchsten Lipidwerten eindeutig über die verminderten Glycogenkonzentrationen identifizierbar. Die relativ einfache Glycogenanalytik sollte deshalb mit zu öfterer Bearbeitung dieses Kriteriums führen. Die engen inversen Beziehungen von Glucose im Plasma zu BHB und KK wiesen auf die gemeinsamen Verbindungen zum Energiestoffwechsel. Die u.a. auch von VIK-MO (1984a) bestätigten Ergebnisse machen die Glucose zu einem wichtigen diagnostischen Parameter für den Schweregrad von Störungen des Energiehaushaltes in Verbindung mit anderen Kriterien.

4.1.4. Schlußfolgerungen

- Der Stoffwechsel von Milchkühen im peripartalen Zeitraum wird entscheidend durch das Ausmaß der Lipolyse in Verbindung mit der Energiebilanz bestimmt. Dominierender p.p. Befund in 2 Betrieben war bei unterschiedlicher Ausprägung die Lipidakkumulation in der Leber.

Als Grenzbereiche ($\bar{x} + s$) wurden für die Zeit a.p. sowie ab 4 Wochen p.p. 57 g/kg sowie für den Zeitraum 1 und 2 Wochen p.p. 124 g/kg berechnet.

- Zwischen Leberlipiden und FFS im Plasma bestanden für Mittelwerte peripartal wie auch für Einzelwerte zu verschiedenen Zeitpunkten gesicherte Korrelationen. Sie wurden mit steigendem Lipidgehalt enger. Die Konzentrationssteigerungen der FFS geht der der Leberlipide voraus. Korrelationsberechnungen belegten den diagnostischen und prognostischen Wert dieser Konstellation.
- Eine ebenso enge Bindung wie die FFS zeigte auch das BHB zu den Leberlipiden. Pathologische Lipidkonzentrationen waren in allen Fällen mit erhöhten BHB-Werten gekoppelt, d.h., daß eine höhere BHB- auch eine größere Leberlipidkonzentration erwarten läßt. Die Gesamtketonkörper wiesen dagegen einen lockereren Zusammenhang zu den Leberlipiden auf.
- Ähnlich dem BHB korrelierte das Bilirubin regelmäßig gesichert positiv mit der Konzentration der Leberlipide. Allerdings waren die Bilirubinwerte bei pathologisch erhöhten Leberlipiden nur in 38 % der Fälle gleichfalls erhöht. Somit ist bei Hyperbilirubinämie mit verstärkter Fettinfiltration in der Leber, aber nicht regelmäßig mit der umgekehrten Konstellation zu rechnen.
- Die ASAT-Aktivitäten zeigten peripartal prinzipiell denselben Kurvenverlauf wie die Leberlipide und damit eine statistisch gut gesicherte Mittelwertkorrelation. Bei Einzelwertkorrelationen zu verschiedenen Zeitpunkten konnten diese Beziehungen allerdings seltener gesichert werden. Pathologische Lipidkonzentrationen in der Leber waren immer mit gesteigerten ASAT-Aktivitäten verbunden. Andere Einflußfaktoren auf das Enzym sind aber zu berücksichtigen.
- Die Triglyceridkonzentrationen korrelierten mit dem Leberlipidgehalt positiv. Eine Syntheseinsuffizienz der Leber für diesen Metaboliten konnte nicht bestätigt werden. Der Aufwand zur Ermittlung des FFS/Triglycerid-Quotienten wird nicht durch entsprechende Resultate gerechtfertigt.

- Für den LGQ konnte durch enge Korrelationen zu Leberlipiden, FFS, ASAT und Bilirubin für Einzel- und Mittelwerte eine gute diagnostische Eignung bestätigt werden. Im Einzelfall unterstrich eine niedrige Leberglycogenkonzentration den Grad der Belastung.
- Gesicherte Korrelationen konnten auch für das Gesamteiweiß und die GLDH zu den Leberlipiden berechnet werden. Der diagnostische Wert des Gesamteiweiß kann aber nicht hoch angesetzt werden, - der der GLDH war dem der ASAT unterlegen. Die GGT lieferte keine diagnostisch verwertbaren Resultate.
- Für die FFS ergab die Berechnung der Grenzbereiche ($\bar{x} + s$) für die Zeit a.p. sowie ab 4 Wochen p.p. 108 $\mu\text{mol/l}$ und für den Zeitraum 1 und 2 Wochen p.p. 336 $\mu\text{mol/l}$.
- Die FFS zeigten gegenüber dem BHB einen früheren Kulminationspunkt (1 W. p.p.) sowie eine kürzere Persistenz. Aus längerem Persistieren der FFS kann nicht unbedingt auf stärkere Störungen des Energiestoffwechsels geschlossen werden.
- Die FFS korrelierten gesichert mit dem Bilirubin und der ASAT bei Mittelwert-, das Bilirubin auch regelmäßig bei Einzelwertkorrelationen. Hohe FFS-Konzentrationen sind aber nicht immer mit entsprechend hohen ASAT-Aktivitäten verbunden. Die engen Korrelationen zwischen FFS und Bilirubin bestätigen ihre direkten Beziehungen im Leberstoffwechsel und weisen das Bilirubin im gewissem Umfang als Indikator des Energiestoffwechsels aus.
- Unterschiedliche Fruchtbarkeitsleistungen waren in der Phase höchster Belastung 1 und 2 W. p.p. nicht mit entsprechenden Veränderungen des Energie- und Leberstoffwechsels verbunden. Lediglich die GGT wies in der Gruppe zuchtuntauglicher Kühe eine signifikant über dem Grenzwert liegende Aktivität auf.

4.2. Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind an Schlachttieren

Als ein Bewertungskriterium bei Untersuchungen zur Diagnostik von Leberkrankheiten wird immer wieder der histologische Be-

fund gefordert. Bei aller Vielfalt von Publikationen zu dieser Thematik sind gleichzeitig Analysen von klinisch-chemischen und histologischen Ergebnissen weniger häufig. Unter 2.2.4. wurde aus der Sicht des Vorkommens von Leberschäden in Verbindung mit verschiedenen Grundkrankheiten analytisches Material eines Sanitätsschlachtbetriebes (SSB) mitgeteilt. In diesem Abschnitt soll eine Auswertung der klinisch-chemischen Parameter in Beziehung zum dominierenden histologischen Befund unter Berücksichtigung verschiedener Schädigungsgrade erfolgen.

4.2.1. Literatur

Verschiedene humanmedizinische Studien stellten retrograd histologische Leberbiopsatbefunde klinisch-chemischen Untersuchungsergebnisse gegenüber. LORENZEN (1971) ermittelte in 993 Nadelbiopsaten zu 53,2 % Lipidablagerungen unterschiedlichen Grades, zu 25 % entzündliche Veränderungen und zu 4 % zirrhotische Prozesse. Mit Lipidablagerungen korrelierten gering- bis mittelgradig erhöhte ASAT-, geringgradig erhöhte ALAT-Aktivitäten sowie stark erhöhte TG-, Gesamtlipid- und Cholesterinkonzentrationen. Unverändert zeigten sich GEW, Albumine, Globuline, Bilirubin, Prothrombin und die AP. Ausgenommen die Kriterien des Fettstoffwechsels waren alle anderen genannten Parameter bei entzündlichen Prozessen stark verändert. Bei Leberzirrhose dominierten erhöhte Gammaglobulin- und GEW- bei reduzierten Albuminkonzentrationen, unregelmäßig gesteigerte ASAT- und AP-Aktivitäten, reduzierter Prothrombingehalt sowie erhöhte BSP-Retention.

HAYDN (1974) nahm eine analoge Auswertung wie LORENZEN (1971) vor. Die mittelgradige Leberverfettung charakterisierte sie als symptomarm, die diffuse Leberverfettung durch leicht erhöhte Transaminasen, BSP-Retention sowie einen nichtsignifikanten Bilirubinanstieg.

Erhöhte Gesamtlipid-, TG- und Cholesterinkonzentrationen konnten bei diffuser Leberverfettung statistisch nicht abgesichert werden. Akute Hepatitiden zeichnen sich nach HAYDN (1974) durch gesteigerte Transaminasen-, LDH- und AP-Aktivitäten, Dysproteinämie,

Hyperbilirubinämie, verminderte TG- und Cholesterinspiegelaus. Für die Leberzirrhose beschreibt sie gleichgerichtete schwächere Veränderungen wie bei akuter Hepatitis, - ausgenommen stärker erhöhte AP-Aktivitäten und ausgeprägte BSP-Retention. Bezogen auf den quantitativen Fettgehalt der Leber ermittelte HAYDN (1974) folgende Reihenfolge nach der Größe der Korrelationskoeffizienten: ASAT, histologisch kategorisiertes Leberfett, ALAT, TG, Gammaglobuline, GGT und AP.

Die Ergebnisse von TORNIER (1974), der 566 Biopstatuntersuchungen auswertete, stimmen mit denen von LORENZEN (1971) und HAYDN (1974) überein. Die in 20 % der Fälle gefundene schwere Leberverfettung war zu 80 % bzw. 72 % mit gesteigerten ASAT- und ALAT-Aktivitäten, zu 60 % gestörter BSP-Exkretion sowie erhöhter TG-Konzentration verbunden.

VOLK (1974) betonte den Wert der Arginase und CPS in Leberbiopstaten zur Hepatitisdiagnostik. Eine Fettleber war ohne zusätzliche entzündliche Veränderungen mit diesen Enzymen (auch CCT) nicht erkennbar. Den Leberproteingehalt fand sie bei allen chronischen Erkrankungen vermindert. WOLF (1977) charakterisierte ausführlich die alkoholische Fettleber morphologisch. Für das Serum nannte er bei diesem Befund leichte bis deutliche Erhöhung der Sekretionsenzyme AP, LAP und GGT und minimale Steigerung der Bilirubin- sowie der Gammaglobulinkonzentrationen.

EL ANSARI (1978) fand bei Fettleber zu 80 % pathologische BSP-Befunde, zu 53 % TG-, zu 41 % Gammaglobulin-, zu 40 % Cholesterin-, zu 28 % ASAT- und 13 % Bilirubinveränderungen. Gesicherte Korrelationskoeffizienten berechnete er zwischen Leberfett und den Kriterien ASAT, TG, Gammaglobuline und BSP.

Für die Veterinärmedizin (Rind) liegen vergleichbare Untersuchungen u.a. von SCHULZ et al. (1960, 1961), ROSSOW (1965), NIKOV et al. (1969), GERISCH (1974), HOEPFNER (1976), HACKER u. SIERING (1978) SEFFNER u. WUJANZ (1978), KARSAI u. GAAL (1980), KRZALIC et al. (1982), GRÖHN et al. (1983) sowie JOHANNSEN et al (1988) vor. Auf weitere Untersuchungen, die sich ausschließlich den Beziehungen zwischen Leberlipiden und Blutparametern widmen, wurde unter 4.1. eingegangen.

Tab. 23: Beziehungen zwischen histologischem Leberbefund sowie klinisch-chemischen Kriterien bei ketosekranken Kühen, zusammengestellt nach Angaben von ROSSOW (1965)

		h i s t o l o g i s c h e L e b e r s c h ä d e n		
		1. - 2. Grades	2. - 3. Grades	4. - 5. Grades
		geringgradig	mittelgradig	hochgradig
Bilirubin	\bar{x}	6,67	15,1	51,3
($\mu\text{mol/l}$)	>6,8	40 %	77 %	keine Angaben
ASAT	\bar{x}	53,5	50,0	90,0
(WE)	>46	40 %	67 %	keine Angaben
ALAT	\bar{x}	10,1	10,0	11,3
(WE)	>28	90 %	94 %	keine Angaben
BSP-Test	\bar{x}	6,75	10,9	18,8
(HWZ/min.)	>6,5	37 %	86 %	keine Angaben
(1 WE = 34,7 nkat)				

ROSSOW (1965) unterteilte die histologischen Leberveränderungen bei an Ketose erkrankten Kühen in 5 Grade, die er wiederum zu drei Formen von Leberschäden (Tab. 23) zusammenfaßte. Daraus folgerte er, daß ganz geringe Leberschäden nicht sicher mit klinisch-chemischen Methoden -, gering- bis mittelgradige "ziemlich sicher" mittels Bilirubin und BSP-Test (ASAT nur im Anfangsstadium leicht erhöht) - sowie starke mittels Bilirubin, BSP-Test und ASAT sicher diagnostizierbar sind.

NIKOV et al. (1969) analysierten vorwiegend Klinikpatienten. Sie fanden Veränderungen der ASAT und ALD hauptsächlich bei fettiger und parenchymatöser Dystrophie sowie akuter Hepatitis, - nicht bei Zirrhose. Bei letzterer lag eine gesteigerte ALAT-Aktivität vor. GEW ergab orientierende -, Eiweißfraktionen keine diagnostische Bedeutung. Ketotest fanden sie am häufigsten bei akuter Hepatitis, aber auch parenchymatöser und fettiger Degeneration positiv.

GERISCH (1974) schätzte die OCT als das Enzym mit höchster Leberspezifität und -sensibilität ein, das in Kombination mit der LAP am sichersten Leberschäden ohne Bezug zum Schweregrad anzeigt. Bei vergleichbaren histologischen Leber- und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen bestätigte HÖPFNER (1976) die Feststellungen von ROSSOW (1965) zur ASAT.

LDH und AP befand er wegen deren großer Streuung als ungeeignet für die Leberdiagnostik. Histochemisch zeigten sich der Leberglycogengehalt als brauchbarer Parameter, β -Glucuronidase und G-6-PD hingegen nicht. Gleichfalls kombinierten Blut-Leber-Untersuchungen von KRDZALIC et al. (1982) bei 30 kranken Schlachtrindern ist zwar eine Differenzierung histologischer Veränderungen zu entnehmen, eine Auswertung von Enzymen und Metaboliten erfolgte nur summarisch. Literatur über Zusammenhänge zwischen histologisch ermittelter Lipidablagerung in der Leber und Blutparametern wurden unter 4.1. zitiert. Abschließend ist festzustellen, daß gleichartige, im Komplex histologischer Detailbefund/Leberteste durchgeführte Untersuchungen - wie oben für die Humanmedizin genannt - auf veterinärmedizinischem Gebiet nicht ermittelt wurden. Über derartige Analysen wird nachfolgend berichtet.

4.2.2. Eigene Untersuchungen

4.2.2.1. Material und Methodik

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse sind Bestandteil der unter 2.2.4.1. dargestellten Untersuchungen an not- und krankgeschlachteten Kühen des SSB-A. Die im Blut unmittelbar vor der Schlachtung ermittelten Kriterien wurden in Beziehung zum chemisch sowie histologisch ermittelten Lipidgehalt, differenziert vornehmlich nach der Menge in 3 Stufen (gering-, mittel-, hochgradig) sowie nach Menge, Verteilung und Verteilungsform in 6 Grade (JOHANNSEN et al. 1988), zum Befund "Leberdegeneration" (trübe Schwellung, hydropische und vakuoläre Degeneration, Einzelzellnekrobiose, intra- bzw. zentrolobuläre Lebernekrose) sowie zum Befund "reaktiv-entzündliche Prozesse" (reaktive bzw. reaktiv-entzündliche mesenchymale Aktivierungs- und Wucherungsprozesse, wie Leuko- und Lymphozytose, Sternzellaktivierung, periportale Fibrose, Hepatitis interstitialis, Sepsisleber, Leberzirrhose) gesetzt. Bei der histologischen Befundung des Leberfettgehaltes wurde für statistische Berechnungen dem Zustand "fettfrei" die Ziffer 1 zugeordnet, so daß daraus eine 4- bzw. 7-klassige Einteilung resultierte.

4.2.2.2. Ergebnisse

Abb. 29 zeigt die Beziehungen zwischen unterschiedlichen histologischen Formen und Schweregraden von Leberschäden sowie den ASAT-, ALAT- und GGT-Aktivitäten im Plasma. Die ASAT-Aktivitäten sind bei starker Leberverfettung am höchsten, zeigen aber in der Summe gering-, mittel- und hochgradiger Veränderungen bei reaktiv-entzündlichen Prozessen den höchsten Wert. Das gleiche Verhalten zeigt noch deutlicher die ALAT. Die GGT-Aktivitäten sind bei Leberverfettungen abgestuft geringgradig -, bei mittel- und hochgradigen reaktiv-entzündlichen Prozessen hingegen sehr stark erhöht. Bei degenerativen Leberveränderungen sind die ASAT- und ALAT-Aktivitäten geringgradig -, die der GGT nicht erhöht. Somit kann als Reaktionsmuster dieser Enzyme eine deutliche ASAT- und geringgradige ALAT-Aktivitätssteigerung bei allen Schädigungsformen resümiert werden. Die GGT-Aktivitäten sind bei degenerativen Leberveränderungen nicht, bei Leberverfettungen gering und bei reaktiv-entzündlichen Prozessen stark erhöht. Die Beziehungen zwischen den histologischen Befunden sowie dem Leberlipidgehalt gibt Tab. 24 wieder. Dabei fällt auf, daß stärkere, signifikante bis hochsignifikante Veränderungen der Leberlipidkonzentration erst bei starken histologischen Abweichungen zu beobachten sind. Das betrifft die Steigerung des Lipidgehaltes auf 355 % bei starken histologischen Leberverfettungen bzw. auf 221 % bei Leberdegeneration ebenso wie die Verminderung der Leberlipidkonzentration auf 40 % bei ausgeprägten reaktiv-entzündlichen Prozessen. Aus Abb. 30 gehen optisch diese auf eine Exponentialfunktion hinweisenden Beziehungen unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Krankheiten deutlich hervor.

Tab. 25 weist statistisch hochgesicherte Korrelationskoeffizienten zwischen den numerisch bewerteten Schweregraden der Leberveränderungen sowie dem Leberlipidgehalt aus.

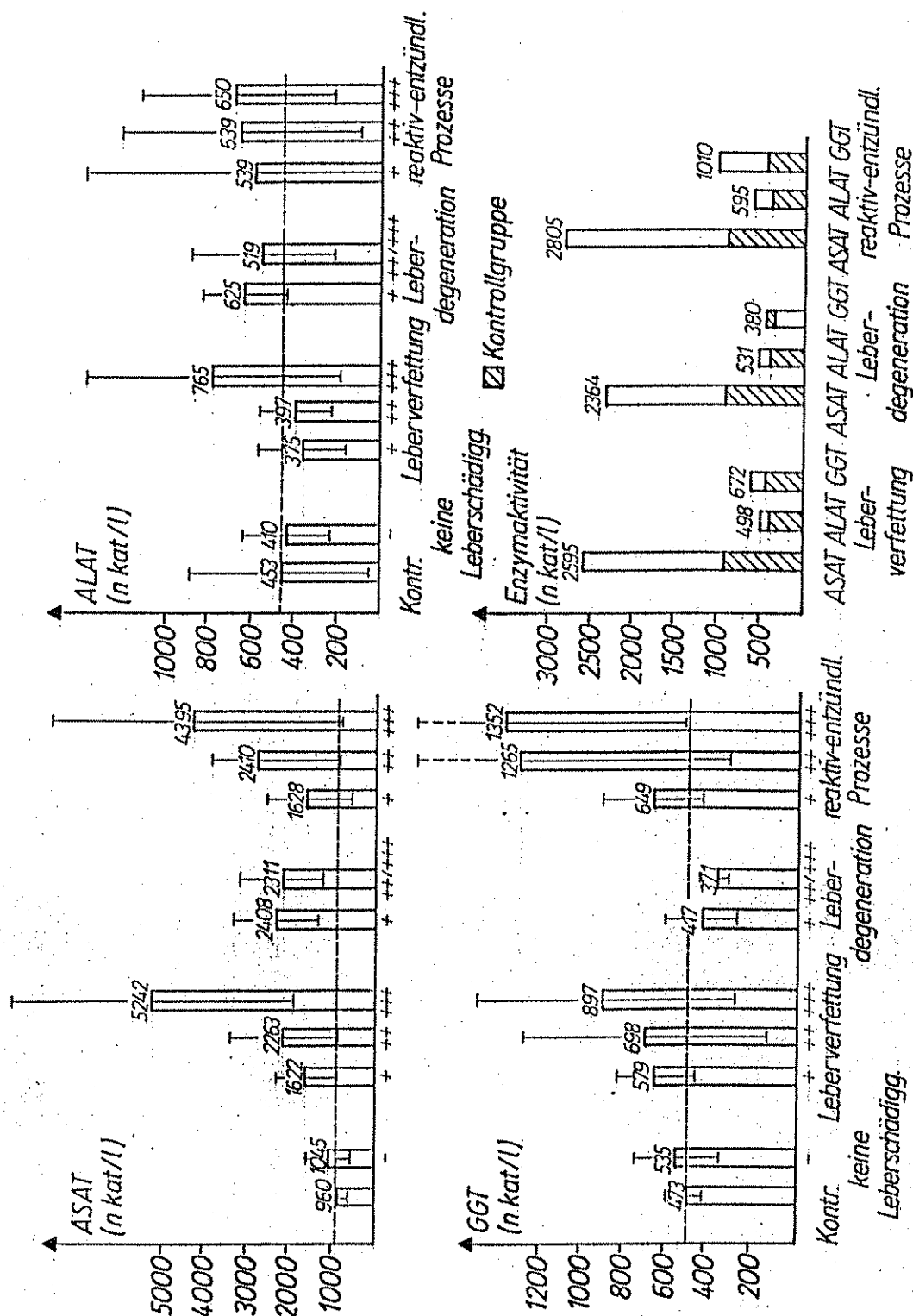


Abb. 29: Enzymbefunde bei verschiedenen histologischen Formen der Leberschädigung von Kühen eines SSB (A)

Tab. 24: Leberlipidgehalt (g/kg) bei verschiedenen histologischen Leberbefunden von Schlachtkühen (n = 100) eines SSB (A)

Schweregrad	Leberverfettung				Leberdegeneration				reaktiv-entzündliche Prozesse			
	n	\bar{x}	$\pm s$	SP	n	\bar{x}	$\pm s$	SP	n	\bar{x}	$\pm s$	SP
- (1)	33	20,3	10,5		79	27,1	16,5		66	34,3	24,4	
+ (2)	30	23,0	12,7	ns	2	13,0	5,0	ns	17	22,1	10,7	s
++ (3)	26	32,6	19,1	ss	10	31,4	36,3	ns	11	23,7	20,3	ns
+++ (4)	11	72,1	28,9	ss	9	59,9	29,6	sss	6	13,7	13,8	ss

Tab. 25: Korrelationen zwischen histologischen Leberbefunden und Kriterien der Leberfunktion bei Schlachtkühen (n = 100) eines SSB (A)

Histologischer Befund	Lipide	Bilirubin	ASAT	GGT	BHB
Verfettung (1-4)	0,59 (sss)	0,26 (ss)	0,19 (s)	ns	ns
Verfettung (1-7)	0,49 (sss)	0,18 (ss)	ns	ns	ns
Degeneration (1-4)	0,36 (sss)	ns	ns	ns	ns
reaktiv-entzündliche Prozesse (1-4)	- 0,19 (s)	ns	ns	0,40 (0,001)	ns

1 - 4 : 1 = keine-, 2 = geringe-, 3 = mittelgradige, 4 = hochgradige Veränderungen

1 - 7 : Schlüssel zur numerischen Bewertung des histologischen Leberbefundes nach JOHANNSEN (1988).

Die zu den Kriterien im Plasma errechneten Korrelationskoeffizienten zeigen dasselbe Bild wie oben für Abb. 29 beschrieben, d.h., die Steigerung der GGT-Aktivität war eng mit reaktiv-entzündlichen Prozessen, die der ASAT mit Leberverfettung korreliert. Bemerkenswert sind an diesen Ergebnissen außerdem die engeren Korrelationen bei dem 4-klassigen gegenüber dem 7-klassigen Bewertungsmodus. Diese Tatsache läßt sich so auslegen, daß weniger die Verteilung als mehr die Menge akkumulierten Leberfettes zu Veränderungen der aufgeführten Parameter führt. Auch aus Tab. 26 geht dieser Trend hervor:

Tab. 26: Leberfettgehalt bei verschiedenen Grundkrankheiten und Bewertungsformen (SSB A)

	klin.-chem. (g/kg)			GdL-7Klassen			GdL-4Klassen		
	n	\bar{x}	$\pm s$	n	\bar{x}	$\pm s$	n	\bar{x}	$\pm s$
Kontrolltiere	5	27,0	16,0	8	1,4	0,9			
SSB - o.V.	5	16,0	10,0	5	2,2	1,1			
Mastitis	33	38,0	29,0	34	3,6	1,8	34	2,4	0,9
Geburts- und Puerperalstörungen	27	38,0	30,0	27	4,1	2,1	27	2,4	1,1
eitrig-entzündl. Prozesse	33	18,0	14,0	33	3,0	1,7	33	2,1	0,9
Traumen	12	20,0	14,0	12	2,2	1,7	12	1,8	1,2
Nephritis	9	45,0	35,0	9	3,4	2,1	9	2,3	1,2
Pneumonie	5	31,0	26,0	5	3,6	2,6	5	2,6	0,9
Leukose	5	37,0	32,0	5	5,0	2,3	5	3,0	1,2
Kachexie	6	20,0	12,0	6	3,0	1,4	6	1,7	0,8
ohne KG		30,1	23,0		3,2	2,0		2,2	1,0
$r_{\text{klin.-chem. Lipide}}$		-			0,49			0,59	
$r_{\text{GdL-7Klassen}}$		-			-			0,53	

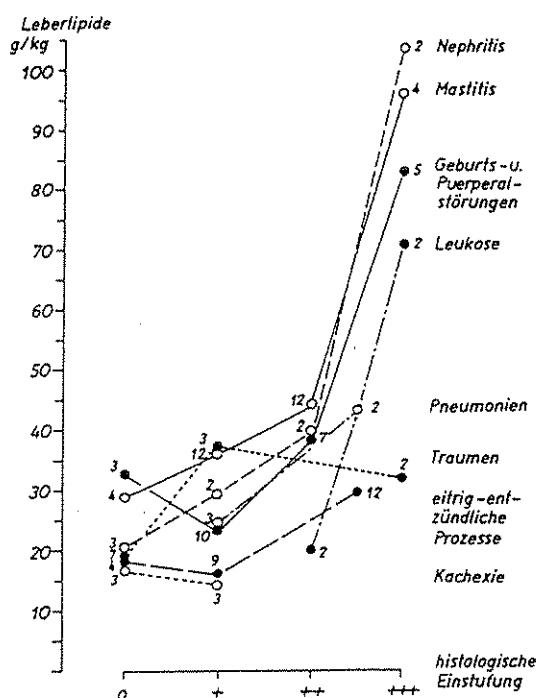


Abb. 30: Chemisch und histologisch ermittelter Lipidgehalt in der Leber von Schlachtkühen eines SSB (A) bei verschiedenen Grundkrankheiten (• x = n)

So ist z.B. bei Nephritiden mit einem Leberlipidgehalt von 45 g/kg der Zahlenwert bei 7 gegenüber 4-klassiger Bewertung relativ deutlich niedriger, ebenso bei Mastitiden. Bessere Übereinstimmung besteht diesbezüglich bei Geburts- und Puerperalstörungen.

In Abb. 31 fiel ein vom Grad der Leberschädigung abhängiger Konzentrationsanstieg des Creatinins auf, der sich auch bei allen drei Schädigungsformen statistisch sichern ließ. Auch die Verminderung der Albuminkonzentration bei reaktiv-entzündlichen Prozessen war statistisch zu sichern. Das traf für die ebenfalls in Abb. 31 dargestellten Bilirubin-, Cholesterol-, BHB-, Pa- und GEW-Konzentrationen nicht zu.

4.2.3. Diskussion

Die Zuordnung der Leberteste zu den histologischen Befunden unabhängig von den Grundkrankheiten zeigt, daß die ASAT sowohl bei Leberverfettung, -degeneration als auch reaktiven Prozessen empfindlich mit statistisch gesicherten bis hochgesicherten Aktivitätsanstiegen reagiert (Abb. 29). Dabei besteht bei Leberverfettung und reaktiven Prozessen eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Schädigung. Über den Korrelationskoeffizienten lassen sich diese Beziehungen für die Leberverfettung statistisch gesichert belegen. Obwohl die Bewertung der ASAT als Lebertest für das Rind nicht völlig einheitlich ist, bestätigen vorliegende Ergebnisse die Vielzahl der Arbeiten, die diesem Enzym eine hohe Empfindlichkeit und gute Aussagefähigkeit bei Leberschäden, andere Einflußfaktoren ausgeschlossen, bestätigen (u.a. ROSSOW 1965, NIKOV 1970, SOMMER 1970, CORNELIUS 1980, KAUPPINEN 1984, KARSAL u. SCHÄFER 1984, BRAUN et al. 1986, UHLIG et al. 1988). Die Reaktion bei allen Schädigungsformen und -graden steht in Übereinstimmung mit der zytoplasmatischen Herkunft der ASAT.

Obwohl der ALAT-Bestimmung beim Rind allgemein keine oder nur eine geringe Bedeutung beigemessen wird (ROSSOW 1965, SCHÄFER u. WERNER 1974, CORNELIUS 1980), bestätigen vorliegende Ergebnisse eigene Erfahrungen, wonach Aktivitätssteigerungen dieses Enzymes ein Hinweis für schwere Leberschäden sind. Die GGT wird im Schrifttum einheitlich als cholestase-anzeigendes Enzym charakterisiert (Übersicht bei ELSCHNER 1985). Zwar ging aus vorliegenden Ergebnissen auch eine signifikante Aktivitätssteigerung bei starken Leberverfettungen hervor, die höchsten Werte traten allerdings bei reaktiven Prozessen auf. Die Korrelation zwischen dem Schädigungsgrad und der GGT war auch nur bei dieser Schädigungsform statistisch gesichert (Tab. 25). Somit erscheint die GGT beim Rind entgegen der in der Literatur verbreiteten Darstellung (u.a. GRÜNDER 1976, DIRKSEN 1977, CORNELIUS 1980) vornehmlich bei reaktiven Prozessen stärker verändert.

Von den untersuchten Metaboliten sind die signifikanten Veränderungen des Creatinin bei allen mittelgradigen bis starken histologischen Schädigungsformen der Leber bemerkenswert.

Obwohl im Vordergrund der Creatininbewertung in der Literatur die Beziehungen zur Nierenfunktion gesehen werden, findet ein Konzentrationsanstieg auch bei Muskelgewebeabbau statt. Die eingeschränkte oder völlig unterbundene Futteraufnahme als Ursache dafür ist gleichzeitig Begleiterscheinung leberschädigender Prozesse. Die Analyse der 15 höchsten Creatininkonzentrationen ($\bar{x} = 245 \mu\text{mol/l}$) zeigte, daß diese fast ausschließlich im Puerperium aufgetretenen Fälle mit Hyperphosphatämie ($\bar{x} = 2,48 \text{ mmol/l}$), erhöhten ASAT-Aktivitäten ($\bar{x} = 3,0 \mu\text{kat/l}$), Hyperproteinämie ($5 \times > 80 \text{ g/l}$) sowie normalen BHB-Konzentrationen verbunden waren.

Protein- und Pa-Befunde stützten ebenso wie der Erkrankungszeitraum die Interpretation im Sinne Gewebeabbau.

Eine signifikante Hypoalbuminämie lag bei reaktiven Prozessen vor. Dieser Befund wird als Zeichen eingeschränkter Syntheseleistung des Lebermesenchyms in der Literatur interpretiert (LORENZEN 1971, TORNIER 1974, REID u. COLLINS 1980). Allerdings beeinflußt das Ergebnis wesentlich die Art der Albuminbestimmung. In früheren vergleichenden Erhebungen wurde festgestellt, daß nur das mittels Bromkresolgrün bestimmte Albumin relativ sensibel auf Leberveränderungen reagiert, nicht aber bei elektrophoretischer Bestimmung (FÜRLI 1978). Mit letzterer Methodik kann eine Verminderung der Albuminkonzentration erst bei chronischen Prozessen (diffuse Fibrosis, subakute Hepatitis) nachgewiesen werden (CORNELIUS 1980, KARSAI u. GAAL 1980). Deshalb wird die diagnostische Brauchbarkeit für gering gehalten. Für das Cholesterol, GEW, BHB und Pa könnten die Veränderungen bei den verschiedenen histologischen Schädigungsformen statistisch fast ausschließlich nicht gesichert werden. Aus der Einzeltieranalyse ging hervor, daß erhöhtes BHB nur bei Schlachtkühen im peripartalen Zeitraum vorlag. Abb. 6 und 7 unterstreichen diese Feststellung durch die BHB-Konzentrationen in den Krankheitsgruppen.

Die scheinbar bestehende Diskrepanz zwischen histologisch (stereologisch) und chemisch ermittelten Leberlipidgehalt ist einfach damit erklärt, daß bei der stereologischen Bewertung die Lipide nur zum Leberzellvolumen-, bei der chemischen zur gesamten Lebermasse in Beziehung gesetzt werden. Damit können engere Korrelationen zwischen stereologisch ermittelten Leberlipiden und Lebertesten sowie anderen Funktionskriterien (REID u. COLLINS 1980, ROWLANDS u. REID, 1982, GAAL et al. 1983b) erklärt werden.

Zu berücksichtigen ist, daß sämtliche Ergebnisse der Arbeitsgruppe von REID auf den peripartalen Stoffwechsel Bezug nehmen und somit die Besonderheiten dieser Phase mit eingehen. In vorliegendem Untersuchungsmaterial wurde das Verhältnis von chemisch und histologisch ermittelten Lipidgehalt durch Klassenbildung (Tab. 24, Abb. 30) sowie Berechnung von Korrelationskoeffizienten zwischen 4- bzw. 7-klassiger histologischer Bewertung und chemischer Leberlipidkonzentration (Tab. 25, 26) geprüft. Es konnte erst bei lichtmikroskopisch starker Leberverfettung eine Erhöhung der Leberlipide über 58 g/kg festgestellt werden. Bei diesen Tieren (Abb. 30) handelte es sich ausschließlich um Kühe im frühen postpartalen Zeitraum. Histologisch starke Leberfettablagerungen wurden aber auch in Proben mit einem chemischen Lipidgehalt < 58 g/kg gefunden. Daraus erhebt sich die Frage, ob der pathologische Prozeß an sich oder im weitesten Sinne das Laktationsstadium den Lipidgehalt der Leber determinierten. Mit der Begründung, daß die Lipidakkumulation in der Phase negativer Energiebilanz erfolgt, die auch mit Stoffwechselstörungen verbunden ist, sehen (JOHANNSEN et al. 1988) in dieser Lipidablagerung das morphologische Äquivalent eines pathologischen Prozesses. Auch gering- bis mittelgradige peripherlobuläre Leberverfettung (GDL 1 und 2) betrachten sie als Ausdruck einer Störung des Leberstoffwechsels. SCHULZ et al. (1961) schlossen sich hingegen OVERBECK (1943) an, die "feintropfige diffus in Läppchen ausgebreitete Sternzellverfettung, häufig verbunden mit einer peripherisch feintropfigen Verfettung der Leberzellen",

als physiologischen Verfettungstyp des Rindes ansah. Die Autoren zitierten umfangreiches humanmedizinisches Schrifttum, nach dem lediglich der BSP-Test mit Regelmäßigkeit pathologische Werte bei Leberverfettung liefert. Diesen Befund bestätigten sie auch für das Rind, konnten aber für das Bilirubin eine solche Aussage nicht treffen. Bei hochgradigen Fettlebern beschrieben u.a. REID (1973), SHAROV (1974), WOLF (1977) sowie REID u. COLLINS (1980) zell- und subzelluläre Veränderungen (vgl. Tab. 17). JOHANNSEN et al. (1988) stellten in Übereinstimmung mit SHAROV (1974) fest, daß histologisch neben der Lipidablagerung regelmäßig ein Glycogenschwund erfolgt, andere Schädigungsäußerungen (degenerative Kernveränderungen, Pyknose u.a.) aber lange nicht erkennbar sind. Außerdem sehen sie auch starke Leberverfettungen ebenso wie WOLF (1977) als reversibel an.

Die niedrigeren Korrelationskoeffizienten zur ASAT, Bilirubin und BHB (Tab. 25) bei vorliegenden Untersuchungen bei Unterteilung der histologischen Leberverfettung in 7 Stufen gegenüber der vierstufigen lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß für die Auswirkungen auf die genannten Parameter weniger der Ort, als mehr die Gesamtmenge der deponierten Lipide bedeutsam sind. Dies würde die Auslegung von REID u. COLLINS (1980) unterstützen, die in der durch die Fettakkumulation bedingten Kompression der Sinusoide die Ursache für steigenden venösen Druck, Reduzierung des Blutflusses, Steigerung des Sauerstoffbedarfes sowie intrahepatische Cholestase sehen. Mit der Lipidakkumulation in der Leber werden verschiedene klinische Störungen, z.B. durch veränderte Hormoninaktivierung oder gestörte Synthesevorgänge, in Zusammenhang gebracht (Tab. 17). Die erhöhten Leberlipidwerten gegenübergestellten Parameter (3.2.2.) werfen allerdings ebenso wie die Gegenüberstellungen in Abb. 30 und Tab. 24 die Frage nach der Allgemeingültigkeit dieser Aussagen auf. So sind z.B. die Bilirubin- sowie ASAT- und GGT-Werte bei Proben mit > 60 g/kg Leberlipiden (2.2.4.4.) niedriger als in der Grundgesamtheit!

Kühe mit gegensätzlicher Fruchtbarkeitsleistung (Abb. 25) wiesen im Betrieb A keine signifikanten Differenzen der Leberlipidkonzentrationen sowie klinisch-chemischer Parameter des Blutes (außer GGT) auf. Die hauptsächlich bei Leukose und Geburts- sowie Puerperalstörungen vorkommenden degenerativen Leberveränderungen waren bis zu mittlerem Schädigungsgrad ohne Lipidablagerung verbunden. Erst bei hochgradigen Veränderungen stieg der Leberlipidgehalt bis gegen die obere Kontrollgrenze. Bei den vor allem bei chronisch-entzündlichen Prozessen (Pneumonie, Nephritis) auftretenden reaktiven Veränderungen war sogar eine Abnahme der chemisch bestimmten Leberlipide zu beobachten (Tab. 24). Diese Befunde zeigen, daß die Lipideinlagerung in die Leber kein obligater Vorgang aller pathologischen Prozesse ist.

Außerdem ist sie in Abhängigkeit vom Laktationsstadium unterschiedlich zu bewerten. Offensichtlich weisen Lipidablagerungen in die Leber in Verbindung mit Glycogenschwund zwar auf Belastungen bis zu Störungen des Energiestoffwechsels, mit bedeutungsvolleren Auswirkungen ist aber erst bei weiteren Zellveränderungen zu rechnen, als deren erste JOHANNSEN et al. (1988) Kernveränderungen ansehen. Die Frage, welche Prozesse gleichzeitig in anderen Organen, z.B. Uterus parallel zur Lipideinlagerung in der Leber p.p. ablaufen und in welchem Zusammenhang sie stehen, muß im Rahmen dieser Arbeit unbeantwortet bleiben.

4.2.4. Schlußfolgerungen

- Bei vergleichenden histologischen und klinisch-chemischen Untersuchungen im Blut und in der Leber von Kühen eines Sanitätsschlachtbetriebes (SSB) wurde bei allen Formen von Leberschädigung ein statistisch gesicherter Aktivitätsanstieg der ASAT festgestellt, der bei den Merkmalen "Verfettung" und "reaktive Prozesse" auch direkte Beziehungen zum Schweregrad der Schädigung erkennen ließ.

- Das Enzym ALAT zeigte, obwohl beim Rind noch weniger leberspezifisch als die ASAT, ein gleiches Reaktionsmuster bei starken Leberschädigungen wie die ASAT, so daß mit der diagnostischen Erfassung der ALAT eine Aussage über den Schweregrad von Leberveränderungen möglich ist.
- Entgegen der üblichen Beschreibungen in der Literatur wurden statistisch gesicherte Aktivitätserhöhungen der GGT weniger bei Leberverfettung, sondern ausgeprägt bei reaktiven Prozessen beobachtet.
- Bei ausgeprägter histologischer Leberverfettung, -degeneration und reaktiven Prozessen scheint das Creatinin als pathogenetisches Bindeglied zwischen Leberschädigung und Gewebeabbau bei Energiemangel zu fungieren, der auch zu Hyperphosphat- und proteinämie führte.
- Statistisch gesicherte Hypoalbuminämie lag bei starken reaktiven Prozessen vor. Allerdings scheint dieser Befund nicht zuverlässig diagnostisch verwertbar zu sein.
- Die z.T. bei den Kriterien Cholesterol, BHB, GEW und Pa bei einzelnen Schädigungsformen vorliegenden Veränderungen konnten statistisch i.d.R. nicht gesichert werden (Veränderungen des Bilirubins konnten wegen Unzulänglichkeiten der in diesem Komplex verwendeten Methode nur bedingt interpretiert werden).
- Der chemisch ermittelte Leberfettgehalt korrelierte hochgesichert mit histologisch nach 4- und 7 Klassen bewerteten Leberfettablagerungen, wobei die Beziehung bei 4-Klassen-Differenzierung enger war. Eine Überschreitung des Grenzbe- reiches 57g/kg wurde erst bei histologisch starker Leberverfettung festgestellt. Es betraf nur Kühe, die geburtsnah zur Schlachtung kamen. Bei anderen Proben außerhalb dieses Zeitraumes lag bei starker histologischer Leberverfettung der chemisch ermittelte Gehalt tiefer, d.h., die laktionsabhängige Leberlipidkonzentration spiegelte sich auch im Probengut des SSB-A wider.

- Bei den Schädigungsformen "Leberdystrophie" war der Leberlipidgehalt unverändert, bei reaktiven Prozessen in ausgeprägten Fällen deutlich reduziert.
- Hochgradige Leberverfettungen gehen nicht regelmäßig mit entsprechend starken Veränderungen klinisch-chemischer Parameter sowie auch nicht obligat mit anderen Funktionsstörungen, wie Fruchtbarkeit, einher.

4.3. Methodische Untersuchungen zur Diagnostik von Leberschäden beim Rind

Während des Bearbeitungszeitraumes tauchten verschiedene, nicht unmittelbar zusammenhängende methodische Probleme auf, die z.T. eine Bearbeitung notwendig machten. Dazu sind biologisch-methodische Fragen der FFS und der Bestimmung der Leberlipide zu rechnen. Die dazu ermittelten Resultate werden im Folgenden dargestellt.

4.3.1. Methodische Untersuchungen zu den FFS

Als nachteilig für die diagnostische Nutzung der FFS werden deren tageszeitliche Schwankungen, Streßempfindlichkeit sowie geringe Halbwertszeit genannt (KOSAK 1980, KAUPPINEN 1983, VIK-MO 1984b). Andererseits wird das schnelle Reflexionsvermögen der Energiebilanz, so z.B. bei der Ketosedagnostik, als wertvolle Information angesehen (FILAR 1982, KAUPPINEN 1983b, ANDERSON 1984).

Zur Ausschaltung der tageszeitlichen Schwankungen orientierten HOVE u. HALSE 1983 auf die Untersuchung der FFS vor der morgendlichen Futteraufnahme.

Da sich auch in den eigenen Untersuchungen die FFS als äußert nützlicher diagnostischer Parameter mit enger negativer Korrelation zur Energiebilanz sowie gesicherter positiver Beziehung zum Leberlipidgehalt erwiesen, wurde zu deren Charakteristik das Verhalten im Tagesverlauf und die Reaktion auf Adrenalinapplikation untersucht.

4.3.1.1. Material und Methodik

Die Untersuchungen zum tageszeitlichen Verhalten der FFS erfolgten an 4 Kälbern (ca. 120 kg KM) sowie 5 Kühen der Rasse SMR. Die Fütterung basierte auf Trockengrünpellets, M II, Trockenschnitzel und Heu bei Anbindehaltung auf Stroh. Die Blutentnahme erfolgte 7 mal durch Venenpunktion zu den aus Abb. 32 ersichtlichen Zeiten.

Die Untersuchungen zum Adrenalineinfluß wurden nachmittags an 5 SMR-Kühen sowie einer Masthybridkuh vorgenommen.

Blutgewinnung wie Adrenalinapplikation (0,5 mg/100 kg KM) erfolgten über am Vortage verlegte Flexülen II. Da bei einer Kuh die Flexüle funktionsunfähig und das Tier außerdem sehr unruhig war, war eine Venenpunktion und gesonderte Auswertung notwendig.

4.3.1.2. Ergebnisse

Die im Tagesverlauf sowie unter Adrenalineinfluß erhobenen Befunde sind mit den Resultaten der statistischen Prüfung in Abb. 32 graphisch dargestellt. Auf die Futteraufnahme erfolgte morgens sowohl bei Kälbern wie auch bei Kühen ein Konzentrationsabfall (sss/ss) der FFS. Zwischen beiden Altersgruppen bestanden im Tagesverlauf keine signifikanten Differenzen. Sechs Stunden nach der Nachmittagsfütterung erfolgte bei beiden Gruppen ein Wiederanstieg der FFS, der bei den Kälbern den Bereich der Ausgangswerte vor der Fütterung erreichte. Der Konzentrationsanstieg nach Adrenalinapplikation erreichte nach 7,5 Minuten ein statistisch zu sicherndes Niveau und nach 30 Minuten das Maximum (320 % des AW). Nach 60 Minuten war die FFS-Konzentration zwar noch erhöht, unterschied sich aber nicht mehr signifikant vom AW. Eine sehr unruhige SMR-Kuh hatte in durch Venenpunktion gewonnenem Blutplasma zwar einen deutlich höheren AW (200 %), die FFS-Konzentration blieb aber innerhalb von 15 Minuten unter der der o.g. Tiere. Ein um ca. 60 % höherer Ausgangs- wie auch Maximalwert bei der Masthybridkuh deutete auf Rassen- bzw. Konditionsdifferenzen hin.

4.3.1.3. Diskussion

Auf die Bedeutung der tageszeitlichen Veränderungen der FFS wiesen HOVE u. HALSE (1983) hin, indem sie als guten Indikator des Energiedefizits die FFS-Konzentration vor der Morgenfütterung betonten. Nach der Futteraufnahme tritt ein hochsignifikanter Abfall der FFS ein, der unabhängig vom nächtlichen Niveau, wie unter 3.1. gezeigt wurde, auch bei Belastung in einem engen Bereich von 50 bis 100 $\mu\text{mol/l}$ reguliert wird. Erst stärkere, als pathologisch anzusehende Einflüsse, wie sie z.B. bei intensiver Lipolyse p.p. wirksam werden (vgl. 3.3. und 4.1.), führen zu höheren Konzentrationen tagsüber. Bei einer zweimaligen Fütterung mit gleichen Zeitabständen erscheinen z.B. auch vor der Nachmittags- bzw. Abendfütterung diagnostisch relevante Konzentrationsanstiege möglich.

Die Katecholaminabhängigkeit der FFS-Konzentration gehört zum gesicherten Wissen. Aus diagnostischer Sicht sind besonders das Ausmaß und die Dauer der Konzentrationserhöhung von Bedeutung.

In früheren Untersuchungen an Schafen wurde gezeigt (KOLB u. FÜRLL 1973), daß das Maximum nach 15 - 30 Minuten eintritt und die Hyperlipäzidämie ca. 60 Minuten anhält.

Die in Abb. 32 wiedergegebene Adrenalinreaktion der FFS zeigte bei Kühen signifikante Konzentrationssteigerung nach 7,5 Minuten, die bereits oberhalb der unter 4.1. berechneten oberen Toleranzgrenze von 110 $\mu\text{mol/l}$ liegt und nach 60 Minuten wieder unterschritten wird.

Längerdauernder Entnahmestreß (Einfangen und Fixieren) führte bei einer Kuh in FFS-Konzentrationsbereiche von 150 - 200 $\mu\text{mol/l}$. Dieser liegt zwar gleichfalls über T_0 , ist aber wie die anderen Werte eindeutig niedriger als die z.B. von BAIRD (1977) und FILAR (1979) für subklinische Ketose mitgeteilten FFS-Konzentrationen ab 550 $\mu\text{mol/l}$ ($\bar{x} - s$) einzuordnen. Der Kurvenverlauf der FFS bei der Masthybrid-Kuh zeigte, daß Kühe in sehr gutem Ernährungszustand intensiver auf Streß reagieren.

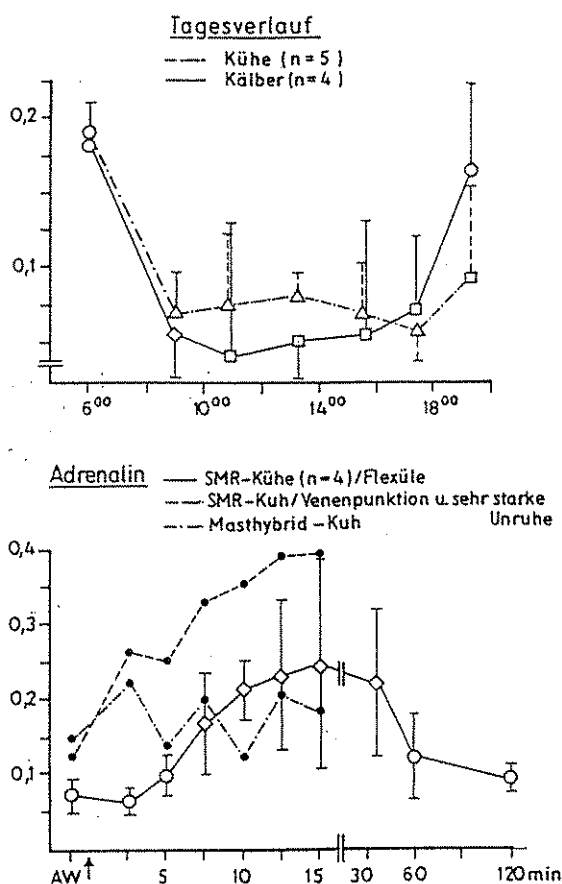


Abb. 32: Verhalten der FFS (mmol/l Plasma) im Tagesverlauf bei Kälbern und Kühen sowie Reaktion auf Adrenalin (0,5 mg/100 kg KM i.v.)
SP gegen AW: ○ = ns, ◇ = s, □ = ss, △ = sss.

Die Maximalkonzentration lag etwas über T_0 für Kühe im peripartalen Zeitraum, aber unter dem Bereich für subklinische Ketose. Die zeitliche Begrenzung des FFS-Anstieges nach Belastung wurde auch von REYNAERT (1976) beschrieben. Bei größerem Zeitabstand kann sogar eine Verminderung der FFS gefunden werden (KRIESTEN et al. 1978).

4.3.1.4. Schlußfolgerungen

- Die FFS-Konzentration unterliegt sowohl bei Kälbern als auch bei Kühen einer ausgeprägten Tagesrhythmik, die durch einen starken Abfall nach der Futteraufnahme am Morgen und Wiederanstieg in den Abend- und Nachtstunden charakterisiert ist.
- Spätestens 7,5 Minuten nach Streßeinwirkung ist mit einem signifikanten FFS-Anstieg zu rechnen.

Allerdings werden sowohl durch Adrenalin wie auch Fixationsstreß bei SMR-Kühen keine für subklinische Ketose typische Konzentrationsbereiche erreicht. Eine zügige, streßarme Probenentnahme ist prinzipiell anzustreben.

4.3.2. Methodische Untersuchungen zur indirekten Leberfettbestimmung (Schwimmprobe)

Zur Bestimmung des Leberfettgehaltes sind verschiedene gravimetrische, kolorimetrische, elektrische und stereologische Methoden im Gebrauch (FOLCH et al. 1957, ATKINSON et al. 1972, BRIKOVA u. DZURICOVA 1972, REID et al. 1977, MEHNERT et al. 1986), die sich in Qualitätskriterien unterscheiden, alle aber relativ aufwendig (Zeit und/oder Geräte) sind.

HERDT et al. (1983) inaugierten ein einfaches, indirektes Bestimmungsverfahren im Sinne eines Schnelltestes auf der Basis der Dichteermittlung von Leberbiopsat. Demzufolge korreliert die Dichte der Leber gesichert indirekt mit dem Leberlipidgehalt. Zur Dichteermittlung nutzten sie CuSO_4 -Lösungen verschiedener Konzentrationen (= Dichte) und bewerteten das Ergebnis nach dem Verhalten des Biopates in der Lösung (Schwimmen, Schweben, Sedimentieren). GAAL (persönliche Mitteilung 1984) verwendet anstelle CuSO_4 MgSO_4 .

Zur Beurteilung dieser Methode überprüften wir mögliche Einflußfaktoren sowie die Beziehungen zwischen Dichte des Leberbiopates und dem chemisch nach ATKINSON et al. (1972) bestimmten Leberlipidgehalt.

4.3.2.1. Material und Methodik

Da die Dichte temperaturabhängig ist, wurde ihre Beeinflussung bei verschiedenen praktisch relevanten Temperaturen (Stallschnelltest) mittels Senkspindel geprüft. Weiterhin wurde untersucht, ob mehrfaches Eintauchen von Leberstücken oder Blutzugabe, die eingestellte Dichte verändert.

An 59 Leberbiopsieproben, die im Betrieb B 1 W. a.p. sowie 1 und 2 W. p.p. entnommen wurden, wurden vergleichend der Leberlipidgehalt (ATKINSON et al. 1972) sowie die Leberdichte ermittelt.

Die Messung der Leberdichte erfolgte in der Form, daß von einer CuSO_4 -Stammlösung (Dichte 1,100 kg/l) ein Teil entnommen, die Leberprobe (10 - 20 mg) zugegeben und die Lösung (25 °C) so lange mit aqua dest. verdünnt wurde, bis die Leberprobe schwebte. Anschließend erfolgte die Dichtemessung der verdünnten Lösung mittels Senkspindel.

4.3.2.2. Ergebnisse

Die Dichte von vier Proben veränderte sich temperaturabhängig wie folgt:

Temperatur	D i c h t e (kg/l)			
15 °C	1.012	1.025	1.030	1.046
20 °C	1.008	1.021	1.027	1.042
25 °C	1.006	1.020	1.026	1.040

Bei schrittweiser Zugabe von 5 ml Rinderblut zu drei 100 ml CuSO_4 -Lösungen der Dichte 1.006, 1.020 sowie 1.041 (kg/l) verändert sich diese nicht.

Das Eintauchen von 20 Leberbiopтатаen veränderte zwei CuSO_4 -Lösungen der Dichte 1.024 bzw. 1.030 (kg/l) nicht.

Die Vergleichsuntersuchungen von 59 Biopstatproben ergab bei einem Leberlipidgehalt von $\bar{x} = 7,02 \pm 1,08$ g/kg sowie einer Dichte von $\bar{x} = 1,078 \pm 0,012$ kg/l einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,897$ (ss,s) sowie eine Regressionsgleichung von

$$y = -0,002 x + 1,095 \text{ bzw. } x = \frac{y - 1,095}{-0,002} .$$

4.3.2.3. Diskussion

In vorliegenden Untersuchungen konnte die enge, statistisch gesicherte Korrelation zwischen dem Leberfett und der -dichte, wie sie von HERDT et al. (1983) mitgeteilt wurde, bestätigt werden. Auch VRZGULA u. SOKOL (1983), GAAL (1984), ROSSOW et al. (1987) sowie STAUFENBIEL u. WIEDEMANN (1987) halten diese Methode für einfach ausführbar sowie gut informativ.

HERDT et al. (1983) beschrieben als Regressionsgleichung $y = 401,7 - 368 x$ (x = Dichte). Die geringe Temperaturabhängigkeit sowie die Konstanz der Dichte bei mehrfacher Nutzung der Lösung (CuSO_4 wirkt eiweißfällend; damit ist keine Veränderung der Dichte durch in Lösung gehende Stoffe möglich), für den Schwimmtest erleichtern die Anwendung der Methode in der tierärztlichen Praxis. Da die Arbeit mit Senkspindel vor Ort eine größere Menge CuSO_4 -Lösung erfordert, empfiehlt sich die Nutzung standardisierter Lösungen, so daß z.B. bereits 5 ml in einer Plastehülse völlig für die Durchführung des Testes genügen. Für den Vergleich mit den Toleranzgrenzen 125 g/kg (1 W. p.p. bis 2 W. p.p.) und 58 g/kg Leberlipide (außerhalb der p.g. peripartalen Zeit) sind entsprechend der Regression die Dichten von 1.070 bzw. 1.083 kg/l zu verwenden. Die von STAUFENBIEL u. WIEDEMANN (1987) beschriebene Möglichkeit der Nutzung formalinfixierten Probenmaterials erweitert die Nutzbarkeit des Schwimmtestes.

4.3.2.4. Schlußfolgerungen

- Zwischen der Leberlipidkonzentration und der Dichte der Leber besteht eine statistisch gesicherte (sss) negative Korrelation. Damit kann mit hoher Sicherheit durch Vergleich von Leberproben mit Lösungen bekannter Dichte indirekt auf den Leberlipidgehalt geschlossen werden.
- Die CuSO_4 -Schwimmprobe ist einfach durchführ- und in der tierärztlichen Praxis als Stallschnelltest anwendbar. Dafür empfiehlt sich die Nutzung entsprechend der Leberlipid-Toleranzgrenzen standardisierter Lösungen mit einer Dichte von 1.070 für die Zeit 1 W. p.p. bis 2 W. p.p. sowie mit der Dichte von 1.083 kg/l außerhalb dieses Zeitraumes.
- Die geringe Temperaturabhängigkeit der Dichte sowie die Möglichkeit der Mehrfachverwendung der CuSO_4 -Lösung kommt der Nutzung der Methode als Stallschnelltest entgegen.

5. Untersuchungen zur medikamentellen Beeinflussung der Leberfunktion bei Kühen

5.1. Literatur

Verglichen mit der schier unübersehbaren Flut von Publikationen beschreibenden Charakters zur Leberfunktion im peripartalen Zeitraum und der Diagnostik ihrer Störungen sind Veröffentlichungen über die Therapie von Leberschäden sehr spärlich.

Schon aus dieser Tatsache läßt sich u.a. entnehmen, daß wenig Fortschritte auf diesem Gebiet zu verzeichnen sind. KUSCHINSKY (1980) stellt eine "Lebertherapie" sogar völlig in Frage, da eine Wirkung nicht nachzuweisen sei und es außerdem eine Pharmakotherapie der Fettleber nicht gebe. FRERKING (1985) spricht sich zwar für weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet aus, sieht aber von vornherein auch in Zukunft enge Grenzen. HAPKE (1981) verweist auf das hohe Regenerationsvermögen und die generelle Reversibilität, ausgenommen Nekrosen, von Lebererkrankungen, wenn die Ursache beseitigt ist. GRÜNDER (1978) empfindet die Leberschutztherapie als wissenschaftlich nicht begründet.

Entsprechend der Ätiologie von Leberkrankheiten des Rindes wird einheitlich als wichtigste Maßnahme die Bekämpfung der Grundkrankheit gefordert. Auch in weiteren Therapiegrundsätzen besteht vielfach Übereinstimmung. So fordert JAKSCH (1974) Maßnahmen zur Förderung der Leberfunktion, den Schutz vor Noxen sowie die Behebung hämodynamischer Störungen und untersetzt die Leberschutztherapie (Traubenzucker, Aminosäuren, Vitamine), die Kreislauftherapie und die Förderung des Galleflusses (sanfte Laxantien, Chologoga).

ROSSOW (1984) formulierte die in Tab. 27 zusammengestellten Therapiegrundsätze, die weitgehend mit den von STÖBER u. DIRKSEN (1982) kongruent sind.

Tab. 27: Therapieprinzipien bei Leberkrankheiten des Wiederkäuers (ROSSOW, 1984)

- 1) Energische Therapie der Grundkrankheit
- 2) Förderung der Glycogenbildung
Glucose, Na-Propionat, Glucocorticosteroide
- 3) Entfernung des Fettes aus der Leberzelle:
lipotrope Substanzen (Methionin, Cholinchlorid, Vitamin B₁₂, Folsäure)
- 4) Schutz vor Schadfaktoren
Methionin, Cystein, Vitamin E, Vitamin C, Antibiotika
- 5) Minderung der Ketogenese
Glucose, glukoplastische Substanzen, Prednisolon
- 6) diätetische Maßnahmen
ausreichend Energie, Eiweiß, Vitamine, Mineralstoffe, nicht Hungern lassen
- 7) bessere Pfortaderdurchblutung und Toxinentfernung aus dem Magen-Darm-Kanal
Laxantien (Na₂SO₄)
- 8) galletreibende Mittel

KARSAI (1985) differenziert zwischen Monogastriern und Wiederkäuern und fordert als eine der ersten Maßnahmen bei letzteren die Regulierung des Vormagensystems. Die weiteren empfohlenen therapeutischen Möglichkeiten schließen Glucose- und Elektroytinfusionen (ggf. im Dauertropf), lipotrope Faktoren, aminosäurehaltige Infusionslösungen, Vitamine, Cholagoga sowie enterale Antibiotika-Gabe ein. Diesem Therapieschema entsprechen Publikationen u.a. von STÖBER (1970), MIRONOV (1975), POSTINKOV (1975), GLAWISCHNIK (1976), TZVETKOV et al. (1976), KUENZLE (1977), GRÜNDER (1978a, b), STOIKOV (1978), Mc CORMACK (1978), MORROW et al. (1978), GORANOV (1982), REID u. ROBERTS (1982), HIGGINS u. ANDERSON (1983), BLASER (1985), HAAS u. ENESS (1985), LEVTSCHENKO (1986) sowie DANILEWSKI u. WLIZLO (1987).

Berücksichtigt man den wichtigsten pathogenetischen Faktor für die Entstehung einer Leberschädigung (-verfettung) bei Kühen, den Energiemangel bzw. im Extrem die völlig fehlende Energieaufnahme, so besitzen für die Leberfunktion wie für den Gesamtorganismus nutritive Maßnahmen eine hervorragende Bedeutung.

Sie schließen die parenterale oder enterale Gabe von Monosacchariden (Glucose, Fructose), von glukoplastischen Verbindungen (Propionsäure, Propylenglykol, Glycerin), von Aminosäuren sowie diätetische Maßnahmen ein. Mit der Verabreichung von Glucose bzw. Fructose ist neben dem nutritiven Effekt eine wirksame Stimulierung der Insulininkretion verbunden (MÜLLER et al. 1985a, b). Die Applikation glukoplastischer Verbindungen hat sich vielfach bewährt. Dabei überrascht die im Verhältnis zur eingesetzten Menge häufig zu beobachtende umfassende Wirkung auch auf den Gesamtstoffwechsel und die Leistung (LANDSIEDEL u. EULENBERGER 1977, SCHÄFER 1980). Im gleichen Sinn sind die für verschiedene Präparate im Rahmen der sogenannten "Vorsorgeuntersuchung" beschriebenen positiven Effekte einzuordnen (SOMMER u. UNGLAUB 1972, OCHLICH 1973, FLASSHOFF 1974, GLASER 1974, HÄRTEL 1974, IRLE 1975, WIEDENROTH 1977). Hervorzuheben ist, daß bei einer Kuh mit völlig sistierender Futteraufnahme zur Deckung des täglichen Energiebedarfes und damit Unterbindung der Lipolyse ca. 2800 g Glucose notwendig sind. Für jedes kg Milch sind weitere 265 g in Rechnung zu stellen. Immerhin empfehlen HAAS u. ENESS (1985) für die Dauertropfbehandlung eine Glucosemenge von 60 g/Stunde, deren intrazelluläre Aufnahme durch NaCl und Insulin unterstützt werden kann. Die Zufuhr von Aminosäuren wird unterschiedlich bewertet. Sie bewirken beim Coma hepaticum günstige Effekte auf die ZNS-Funktion (RENGER 1981). METZNER et al. (1987) bezeichnen als Voraussetzung für die Leberregeneration die Steigerung des Proteinstoffwechsels. Sie erzielten auch bei leberintoxierten Schweinen mit i.v. Applikation von Aminosäuregemischen sehr gute Erfolge. Dagegen werden Bedenken erhoben, die sich auf die NH_3 -Entgiftung (peripheren oder enteralen Ursprungs) durch die Leber beziehen (FRANKEN 1973, RENGER 1981).

Der Wert der Applikation einzelner Aminosäuren, wie des Methionins oder Cholins als lipotrope Substanzen, wird weiterhin in Frage gestellt (ULBRICHT 1973, GRÜNDER 1974, HERMISSON 1975, FRERKING 1985). Bei ausgeprägten Leberschäden sehen HERMISSON (1975) und HAPKE (1981) die Methionin- und Cholingabe als kontraindiziert an.

Die Infusion von Aminosäuregemischen in geringer Konzentration bezeichnet GRÜNDER (1974) dagegen als Leberschutz. Mitteilungen über Erfahrungen mit verschiedenen Aminosäure-Präparaten, z.T. in Kombination mit Mineral- und Wirkstoffen (Ornithin-Aspartat: SOMMER u. UNGLAUB 1972, OCHLICH 1973, FLASSHOFF 1974, FRERKING 1984, "Amino-Komplex-B₁₂", "Essentiale", "Leberschutzinfusion" - HERMISSON 1975; "Novacoc" - GLAWISCHNIG 1976; "Bykahepar" - HORVATH et al. 1981; "Echinacin" - FRERKING 1984) ist prinzipiell eine positive Aussage zu entnehmen. Wenn auch grundsätzlich eine zusätzliche Belastung der Entgiftungsfunktion der Leber abzulehnen ist, dürfte diese Fragestellung hinter der kalorisch ausreichenden Ernährung rangieren. Zu diätetischen Maßnahmen sind in erster Linie Möglichkeiten zur Förderung bzw. Wiederherstellung der Pansenfunktion zu rechnen. Sie schließen die qualitative und quantitative Nähr- und Wirkstoffversorgung des Tieres, die Anregung des Appetites und damit der Futteraufnahme ein. In der Literatur werden dazu die Fütterung schmackhafter Futtermittel (Heu, Rüben, Möhren, Silagen guter Qualität), die Gabe von Hefe (Treber) und geschütztem Protein genannt (KONDRACHIN 1975, PIATKOWSKI 1975, SMIRNOV 1975, WICHAREV 1975, KUENZLE 1977, KAUFMANN et al. 1982, STÖBER u. DIRKSEN 1982). Faßt man den Begriff "Diät" im umfassenden Sinne als Fütterung zur Erhaltung und Wiederherstellung der Gesundheit auf (ULBRICHT u. HOFFMANN 1987), so sind dazu auch die Verabreichung von Vitamin-, Mineralstoff-, Eiweiß-, Energie- oder Ergotropika - angereicherten Vormischungen zu rechnen (GLASER 1974, HÄRTEL 1974, IRLE 1975, RADOVANOVIC 1976, WIEDENROTH 1977, STOIKOV 1978, GORANOV 1982, LEWTSCHENKO 1986, DANILEWSKI u. WLIZLO 1987).

Im Verlaufe von Krankheitsprozessen mit Leberschäden entsteht durch fehlende Aufnahme bzw. erhöhtem Bedarf ein Mangel an verschiedenen Substanzen, zu denen die Vitamine und z.T. Mineralstoffe (Se) zu rechnen sind. In vielen Fällen kann auch ein Insulin- und Glucocorticoiddefizit beobachtet werden. Aus diesem Grunde schließt die Leberschutztherapie die Substitution von Vitaminen (B₁, B₂, B₆, B₁₅, K, C) ein.

Die B-Vitamine werden wegen ihrer Bedeutung als Kofaktoren bei vielen Reaktionen eingesetzt. Vitamin B₁₂ fördert den Proteinstoffwechsel und wirkt als lipotrophe Substanz. Vitamin B₁₅ (Pangamsäure) fördert die Zelloxidation und Transmethylierungen. Thiocitan- (Lipon-)säure steigert als Bestandteil von Multienzymkomplexen der oxidativen Decarboxylierung die Entgiftungskapazität (GRÜNDER 1974, 1978, GLAWISCHNIG 1976, TZVETKOV et al. 1976, STACPOOLE 1977, BOOTH u. MC DONALD 1982, BLASER 1985, HAAS u. ENESS 1985, KARSAI 1985, LEWTSCHENKO 1986, DANILEWSKI u. WLIZLO 1987). Überwiegend positive Erfahrungen werden über den Einsatz von Nicotinsäure (Vitamin B₆) zur Therapie und Prophylaxe der Ketose beschrieben (Übersicht bei GIESECKE 1983). Vitamin K wird neben weiteren gerinnungsfördernden Maßnahmen wegen erhöhter Blutungsneigung beim akuten Leberversagen eingesetzt (FRANKEN 1973, RENGGER 1981, BOOTH u. MC DONALD 1982).

Die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit der sogenannten lipotropen Faktoren, Methionin, Cholin, Inosit, Betain und Serin, einzel oder kombiniert appliziert, wird unterschiedlich bewertet (GRÜNDER 1974, 1978, POSTNIKOV 1975, TZVETKOV et al. 1976, STOIKOV 1978, MORROW et al. 1979, HAPKE 1981, BOOTH u. MC DONALD 1982, FRERKING 1984).

Therapeutische Effekte lassen sich entweder nicht sichern oder es wird sogar z.T. über nachteilige Effekte berichtet (ULBRICHT 1973, GRÜNDER 1974, HERMISSON 1975). Dem stehen auch positive Berichte, besonders für den Einsatz zur Prophylaxe der Ketose, gegenüber (STOIKOV 1974, LEWTSCHENKO 1986, DOIL u. HARMEYER 1987, FLACHOWSKY et al. 1988b). HAPKE (1981) lehnt Methionin und Cholin bei akuten Hepatosen ab, sieht sie aber bei chronischen Krankheiten zur Förderung der Entgiftung als indiziert an.

Zellnekrosen kommen dann zustande, wenn die oxidierende Wirkung der selenhaltigen Glutathion-Peroxidase auf Peroxide und Peroxidradikale nicht mehr gegeben sind (Übersicht bei KOLB 1982).

Die dann einsetzende Abnahme des NAD führt zur Hemmung abhängiger Enzymsysteme und somit zur Lipidakkumulation (HAPKE 1981). Die bei fettleberkranken Kühen z.Z. der Geburt gefundene, reduzierte Gluthation-Peroxidase-Aktivität (KARSAI u. GAAL 1987) sowie Differenzen im Gehalt an Vitamin A und E sowie Selen erklären den Einsatz der Antioxidantien Selen und Vitamin E bei Leberkrankheiten (ZEPGI et al. 1976, MC CORMACK 1978, STÖBER u. DIRKSEN 1982, NAGY et al. 1985, HAAS u. ENESS 1985) sowie prophylaktische Erfolge gegen Hepatosen (LEWTSCHENKO 1986, DANILEWSKI u. WLIZLO 1987).

Die Nutzung von Glucocorticoiden bei Leberkrankheiten wird sehr unterschiedlich bewertet.

Zur Behandlung der Grundkrankheit Ketose werden sie einheitlich empfohlen und mit sehr gutem Erfolg angewendet (DIRKSEN u. DROMMER 1963, DIRKSEN u. KAUFMANN 1966, STÖBER 1970, MANGER 1970, GRÜNDER u. KLEE 1974, MIRONOV 1975, PIATKOWSKI 1975, BAIRD 1977, HIBBIT 1979, GORANOV 1982, ROSSOW 1984). KARSAI (1985) mißt der Reaktion auf Prednisolon Wert zur Differenzierung von Ketose und FMS bei. Wenn die Enzyminduktion und Gluconogenese-Stimulierung positiv zu bewerten sind, werden der Antagonismus zu Insulin, die proteinkatabole Wirkung, die Senkung der Glucoseverwertung in der Zelle sowie der Abbau der Fettdepots als weitere Effekte der Glucocorticoide (BOOTH u. MC DONALD 1982) bei starker Leberverfettung kritisch bewertet. GRÜNDER (1974, 1978b) wendet sich gegen die Glucocorticoid-Anwendung bei schweren Leberschäden, MC CORMACK (1978) sowie HAAS u. ENESS (1985) sehen die Anwendung von ACTH (100 - 300 JE) als günstiger an. STÖBER u. DIRKSEN (1982) dagegen empfehlen Glucocorticoide beim FMS sowohl zur Förderung der Gluconeogenese und Minderung der Triglyceridablagerung als auch zur Bremsung der Lipomobilisation in Kombination mit Depotinsulin. RENGGER (1981) hält den Einsatz von Glucocorticoiden bei akutem Leberversagen, bei immunpathologischen Reaktionen sowie Überschwemmung mit Endotoxinen für notwendig.

Die seit langem - regional unterschiedlich - praktizierte Anwendung von Insulin bei der Ketose u.a. mit Leberschäden verbundenen Erkrankungen (RUCKEBUSCH u. ESPINASSE 1976, GORANOV 1982) wurde in jüngerer Zeit durch den Nachweis verminderter Insulinkonzentrationen sowie -affinität der Zielgewebe peripartal, bei Ketose und im Hungerzustand erneut fundiert (ZJUPKO et al. 1981, GIESECKE et al. 1983, 1987, STANGASSINGER et al. 1983, 1985, GRAF 1984, THILSTED 1985, GIESECKE 1986, MILLS et al. 1986, REMESY et al. 1986, SHAROV et al. 1987).

Im Vordergrund der therapeutischen Anwendung steht die antilipolytische und proteinanabole Wirkung. So empfehlen u.a. STÖBER u. DIRKSEN (1982) 200 JE Depotinsulin (Protaminzink-Insulin) i.m. sowie HAAS u. ENESS (1985) 150 - 200 JE Insulin aller 36 - 48 Stunden. Kaum Erwähnung findet die Wirkung des Insulin auf den Digestionsapparat, die RUCKEBUSCH u. ESPINASSE (1976) als vordergründigen Insulineffekt herausstellen. Diese Beobachtungen wurden durch jüngere Grundlagenuntersuchungen über direkte Kopplung von endo- und exokriner Pankreasfunktion unterstützt (PIERZYNOWSKI 1983). Gegenüber der s.c. soll die i.p. Applikation des Insulins biologisch effektiver sein (TOMAS et al. 1984).

Weitere hormonelle Dysfunktionen in Verbindung mit Leberschäden, wie eine von KAPP et al. (1979) postulierte Thyreoidea-Unterfunktion beim FMS, eine tendenziell bei Ketose sinkende Glucagonkonzentration (DE BEER et al. 1986) bzw. die wirksam glucagonstimulierbare Gluconeogenese (GILL et al. 1985) sowie die direkte Beziehung zwischen STH und Milchleistung (HART et al. 1978, KARG et al. 1988), bieten zwar therapeutische Ansatzpunkte, werden bzw. können heute noch nicht entsprechend genutzt werden.

Da der Beeinflussung der Lipolyse zur Schonung der Leber eine hervorragende Bedeutung zukommt, könnten weitere, in Tab. 28 aufgeführte Faktoren medikamentell Berücksichtigung finden.

Tab. 28: Lipolysebeeinflussende Faktoren

<u>fördernd</u>	<u>hemmend</u>
Katecholamine	Insulin
Glucagon	Oxytocin
STH	Prostaglandin E ₁
ACTH	Progesteron
Glucocorticoide	Oestrogene
TSH, T ₃ , T ₄	
Testosteron	Dimethylisoxazol
Vasopressin	Dimethylpyrazol
Prolactin	β -Rezeptorenblocker
Lipotropin	Heparin
Histamin	
	Nicotinsäure
Belastungen	
hohe Milchleistung	Metabolite:
Hypoglycämie	Glucose
Erkrankungen	Propionat
Harnstoffütterung	β -OH-Butyrat
	Hypoalbuminämie
	FCS

So berichten z.B. MC NAMARA u. HILLERS (1986) über eine adrenerge, energieunabhängige Lipolyseeregulation bei Kühen, sodaß eine entsprechende antilipolytische Wirkung von β -Rezeptorenblockern zu erwarten ist. Über Veränderungen des Fettstoffwechsels unter Propranolol berichten z.B. REUTER et al. (1988).

STÖBER u. DIRKSEN (1982) beziehen in das therapeutische Spektrum zur Behandlung von Ketose und FMS das Monensin mit ein, das durch Steigerung des Propionatanteiles im Pansensaft leberschonend wirken soll.

SCHOLE et al. (1985) konnten am Rattenmodell auch für Aureomycin, Carbadox, Flavomycin und Kupfersulfat als Wachstumsförderer in der Leber eine Reduzierung des Glutathionsystems (15,3 %), Aktivierung der Flavinenzyme (14,4 %), eine Stimulierung der Aminosäurereaktivierung (64,6 %) sowie des Einbaues aktivierter Aminosäuren in die Leberproteine (22,8 %) nachweisen.

Die orale Gabe von Chloralhydrat (15 - 20 g/d) wird einerseits als effektiv zur Ketosebehandlung beschrieben (SIMEONOV 1978), findet sich in neuerem Schrifttum aber nicht mehr

(ROSSOW 1984, KARSAI 1985) bzw. wird eingeschränkt zur Behandlung leichterer Formen genannt (STÖBER 1979). Eine Förderung der Gallensäureausscheidung kann durch Phenobarbital (5 mg/kg KM tgl.) erreicht werden, indem tetrahydroxylierte Gallensäuren gebildet werden und diese die Nieren passieren (BACK 1982).

Maßnahmen zur Förderung der Herz-Kreislauftätigkeit und damit der Leberdurchblutung finden sich zwar in Therapie-schemata zum akuten Leberversagen (FRANKEN 1973, RENGGER 1981), findet im veterinärmedizinischen Schrifttum aber kaum gesonderte Erwähnung. Eine analoge Feststellung kann für Cholagoga und Choleretika getroffen werden, obwohl die Exkretionsleistung der Leber vom Gallefluß abhängig ist (GEROK 1987). Choleretische Wirkung besitzt zwar das Glaubersalz, andere Präparate dieser Wirkungsgruppe wären dem humanmedizinischen Sortiment, ausgenommen Bykahepar^R, zu entnehmen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß dem Charakter von Leberkrankheiten beim Rind entsprechend, an erster Stelle therapeutischer Bemühungen die Bekämpfung der Grundkrankheit steht. Über den Wert weiterer Maßnahmen differieren die Ansichten erheblich. Sinnvoll, und noch unzureichend wahrgenommen, sind jedwede nutritive Ergänzungen. Dem theoretisch gut belegten Wert lipotroper Faktoren steht eine kaum objektivierbare Wirksamkeit gegenüber.

Unter den Hormonen werden Glucocorticoide zurückhaltend, Insulin in unserem Raum fast nicht therapeutisch genutzt. Unterstützende Maßnahmen (Galle- und Blutfluß, Toxinäus-schwemmung) finden in der Literatur kaum Beachtung.

Für Untersuchungen zur Beeinflussung der Leberfunktion bieten sich somit vielfältige Ansatzpunkte. Es wurden die Fragestellungen

- bessere Versorgung mit glukoplastischen Verbindungen aus dem Pansen durch Beeinflussung der Fermentationsvorgänge

- mittels Nicotinsäure bzw. -amid;
- Hemmung der Lipolyse durch Nicotinsäure;
 - Förderung des Gallenflusses durch Dehydrocholsäure (Bilition^R);
 - Beeinflussung der Leberfunktion durch ACTH, Glucocorticoide (Prednisolon^R) sowie Analgetika (Phenylbutazon^R) aufgegriffen.

Eine weiterführende Literaturbesprechung zu den untersuchten Medikamenten bzw. Wirkstoffen wird in den jeweiligen nachfolgenden Kapiteln vorgenommen.

5.2. Eigene Untersuchungen

Die experimentellen Untersuchungen wurden an SMR-Kühen einer Versuchsstation (Betrieb B) in Anbindehaltung im peripartalen Zeitraum mit energiereicher Fütterung während der Trockenperiode (6,07 KEF_x, 973 g vRP, Jahresmilchleistung 5350 kg FCM) vorgenommen. Die bei 18 Kühen der Kontrollgruppe erhobenen Ergebnisse sind unter 3.2. beschrieben und in Abb. 26 dargestellt. Unter den genannten Versuchsbedingungen konnte eine intensive Lipomobilisation p.p. ausgelöst werden, die durch in Tab. 29 in der Versuchsanordnung beschriebene Pharmaka zu beeinflussen versucht wurde. Die Medikamente wurden alle während der Morgen- und Nachmittagsfütterung über das Futter gestreut und so von den Kühen per os aufgenommen. Blut-, Harn- sowie Leberbiopsieproben wurden entsprechend der TGL 34313 2 bis 4 Stunden nach der Morgenfütterung entnommen.

Außerdem erfolgten medikamentelle Untersuchungen (1), 2), 9) - 12) der Versuchsanordnung) an Versuchskühen in der Klinikabteilung des Wissenschaftsbereiches. Diese güsten, trockenstehenden Kühe wurden mit Trockengrünpellets, M II, Trockenschnitzel, Heu und Stroh bedarfsgerecht versorgt. Die Intervalle der Probenentnahmen gehen aus den Abbildungen hervor.

Tab. 29: Versuchsanordnung - medikamentelle Beeinflussung der Leberfunktion bei SMR-Kühen bzw. MFS-Schafen mit verschiedenen Pharmaka

Präparat	Versuchstiere und -bedingungen	Applikationsart, -menge u. -dauer	Kontrolltiere
Nicotinsäure	5 güste, trockenstehende 5-6 Jahre alte Kühe, 3 Tage Futterentzug	5 g/Tier u. Tag per os 7 d vor und während des Futterentzuges	5
Nicotinsäure	dgl.	10 g/Tier u. Tag per os 7 d vor und während des Futterentzuges	5
Nicotinsäure	7 energiereich gefütterte Kühe, 1 W. a.p. bis 4 W. p.p.	10 g/Tier u. Tag 1 W., a.p. per os 5 g/Tier u. Tag 2 W.p.p.	18
Nicotinsäureamid ^R	6 energiereich gefütterte Kühe, 1 W. a.p. bis 4 W. p.p.	5 g/Tier u. Tag per os 1 W. a.p. bis 2 W. p.p.	(18)
Nicotinsäure	4 energiereich bis 4 W. a.p., dann restriktiv gefütterte Kühe 1 W.a.p. bis 2 W. p.p.	10 g/Tier u. Tag per os 1 W. a.p. bis 2 W. p.p.	(18)
Dehydrocholsäure ^R (Biliton ^R)	9 energiereich gefütterte Kühe 1 W.a.p. bis 4 W. p.p.	5,5 g/Tier u. Tag per os 2W. p.p.	(18)
Phenylbutazon ^R	5 energiereich gefütterte Kühe 4 W. p.p.	5 g/Tier u. Tag per os 1 W. p.p.	(18)
ACTH	8 güste MFS-Muttern	25 JE-, 50 JE, 17 Std. Hunger und 50 JE/Schaf i.m.	5
Prednisolut	2 güste MFS-Muttern	25 mg/Schaf i.v.	
Prednisolon ^R	5 Kühe güst und	100 mg/Kuh, 1 x i.m.	5
dgl.	5 Kühe trocken-	300 mg/Kuh, 1 x i.m.	5
dgl.	10 Kühe stehend	200 mg/Kuh, 5 Tage i.m.	10
ACTH	6 Kühe güst und trockenstehend	300 JE/Kuh 1 x i.m.	5

5.2.1. Untersuchungen zum Einfluß von Nicotinsäure bzw. Nicotinsäureamid auf die Leberfunktion

Nicotinsäure (NS) stellt chemisch Pyridin-3-carbonsäure dar, kommt in dieser Form in Pflanzen und in aminiierter Form als Nicotinsäureamid (NSA) in tierischen Zellen und Flüssigkeiten vor. Niacin wird als Synonym für beide Formen verwendet und ist mit Vitamin B₂, B₃ sowie B₅ identisch (GIESECKE 1983).

NS übt auf Mikroorganismen, rote Blutkörperchen, das ZNS, den Atmungs-, Herz-Kreislauf-Apparat, den Magen-Darm-Kanal sowie den Stoffwechsel vielfältige Wirkungen aus, die von SOMMERFELD (1959), HALLER (1983) und GIESECKE (1983) zusammenfassend beschrieben wurden. In der Humanmedizin wird NS gezielt therapeutisch genutzt. In der Veterinärmedizin hat NS besonders wegen seiner Wirkung auf den Pansen- sowie Fettstoffwechsel Interesse erlangt.

Im Pansen wirkt NS als Wachstumsfaktor für Mikroorganismen und wirkt auf diese stimulierend bei der Zelluloseverdauung (MC LEOD 1956). Im Ergebnis dessen steigt vor allem der Propionsäure- und sinkt der Buttersäureanteil in der Pansenflüssigkeit (RIDDELL et al. 1980, GIESECKE 1983, GORANOV et al. 1984, FLACHOWSKY et al. 1988a). Auch eine Steigerung der ruminalen Proteinsynthese wird beschrieben (RIDDELL et al. 1980, GIESECKE 1983, TREACHER et al. 1983). Allerdings konnten ABDOULI u. SCHÄFER (1986) allein durch Futtermittel unterschiedlichen NS-Gehaltes (Gerste/Hafer) bei in vitro Versuchen diese Ergebnisse nicht reproduzieren.

Die antilipolytische Wirkung der NS beruht auf (HALLER 1983):

- Hemmung der hormonell vermittelten Aktivierung des cAMP-Systems durch Störung der ATP-Bindung an die Adenylcyclase,

- Steigerung der Aufnahme von FFS- und Glucose in die Zellen,
- Hemmung der LDL- und VLDL-Synthese.

Damit sind beschleunigter Lipidtransport aus dem Blut (GRIMM 1964), Hemmung der LPL (EBERT 1971), Anstieg der Glucose und des Insulins (THORTON u. SCHULTZ 1980) verbunden. HARTMANN (1969) sowie SHAPIRO (1978) sehen als NS-Effekt vorrangig die Hemmung der katecholamininduzierten Lipolyse.

Die genannten Effekte waren Anlaß zur Nutzung der NS zur Prophylaxe und Therapie der Ketose sowie des FMS bei Rind und Schaf. Bis zu 10 Wochen p.p. in Dosen von 3 bis 12 g/Kuh und d verabreichte NS führte zu einer steigenden Milchleistung (HARMEYER u. GRABE 1981, DURFA et al. 1983, JASTER et al. 1983a, LOBER et al. 1988), die auf eine Reduzierung ketotischer Belastung mit Abnahme der BHB- und Stabilisierung der Glucosekonzentration zurückgeführt wird. Eine Einschränkung der Lipolyse beschrieben auch DURFA et al. (1983), MAGDUS et al. (1983) sowie TREACHER et al. (1983) mit oder ohne Abnahme des Leberfettgehaltes. Einen positiven Effekt auf die Milchleistung fanden JASTER et al. (1983a) nur bei gut- gegenüber weniger gut genährten Färsen. Der von FRONK u. SCHULTZ (1979) sowie TREACHER et al. (1983) beschriebene Rebound-Effekt dürfte insgesamt positiv zu beurteilen sein. Mit 12 g NS/Kuh und d erzielten FRONK u. SCHULTZ (1979) bei an Ketose erkrankten Kühen befriedigende Heilungsquoten. STÖBER u. DIRKSEN (1982) empfehlen sowohl zur Therapie der Ketose wie auch des FMS die tägliche NS-Gabe von 6 g. Die Frage nach möglichen Differenzen zwischen NS und NSA kann aus der Physiologie beantwortet werden, da NSA im Magen zu NS mikrobiell umgesetzt und im Dünndarm als solche resorbiert wird. Eine Abspaltung der Karboxylgruppe ist weiterhin möglich, wobei NSA doppelt so stark wie NS inaktiviert wird (GIESECKE 1983).

5.2.1.1. Material und Methodik

Wie Tab. 29 zu entnehmen ist, wurden NS-Effekte bei hungernden sowie Kühen im peripartalen Zeitraum, die in der Trockenperiode energiereich versorgt wurden, geprüft. NS wurde in den Dosierungen 5 g und 10 g pro Kuh und Tag, NSA in der Dosierung 5 g/Kuh und Tag per os verabreicht. Untersuchungsspektrum sowie Zeitpunkte der Probenentnahmen gehen aus den Abb. 33 bis 37 hervor.

5.2.1.2. Ergebnisse

5.2.1.2.1. Nicotinsäurewirkungen bei hungernden Kühen

In den Abb. 33 und 34 sind die Auswirkungen täglicher NS-Gaben während einer Woche bei unbelasteten Kühen und während 3-tägigen Futterentzuges sowie nach einer weiteren Woche ohne NS-Applikation Kontrolltieren gegenübergestellt. Weder bei den Parametern des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels (Abb. 33), noch bei den untersuchten Hormonen sowie Kriterien der Leberfunktion, NSBA und Pa (Abb. 34) traten infolge der einwöchigen NS-Gaben signifikante Veränderungen gegenüber den Kontrollgruppen auf.

Die Folgen dreitägigen Hungerns wurden bei der NS-Dosis 10 g/Kuh und Tag auf die Parameter Glucose, BHB, FFS, Harnstoff, Creatinin, Cortisol, Insulin, ASAT, Bilirubin sowie Pa im Harn z.T. deutlich abgeschwächt. Die Ergebnisse ordnen sich interpretatorisch in eine günstigere energetische Bilanz mit geringerem Glucose-, BHB- und FFS-Anstieg, bessere Harnstoff- und Ammoniakverwertung bei geringerem Protein- (Creatinin-, Pa-) abbau, geringerer Gluconeogenese- und Lipolyse-Stimulierung sowie schwächerer Leberbelastung (ASAT, Bilirubin) ein.

Bei der Dosierung 5 g/Tier und Tag waren keine NS-Effekte auf den Hungerstoffwechsel erkennbar. Lediglich Harnstoff und Creatinin erreichten nicht die Konzentrationsanstiege wie in der Kontrollgruppe. Auf eine Ergebnisdarstellung wird verzichtet.

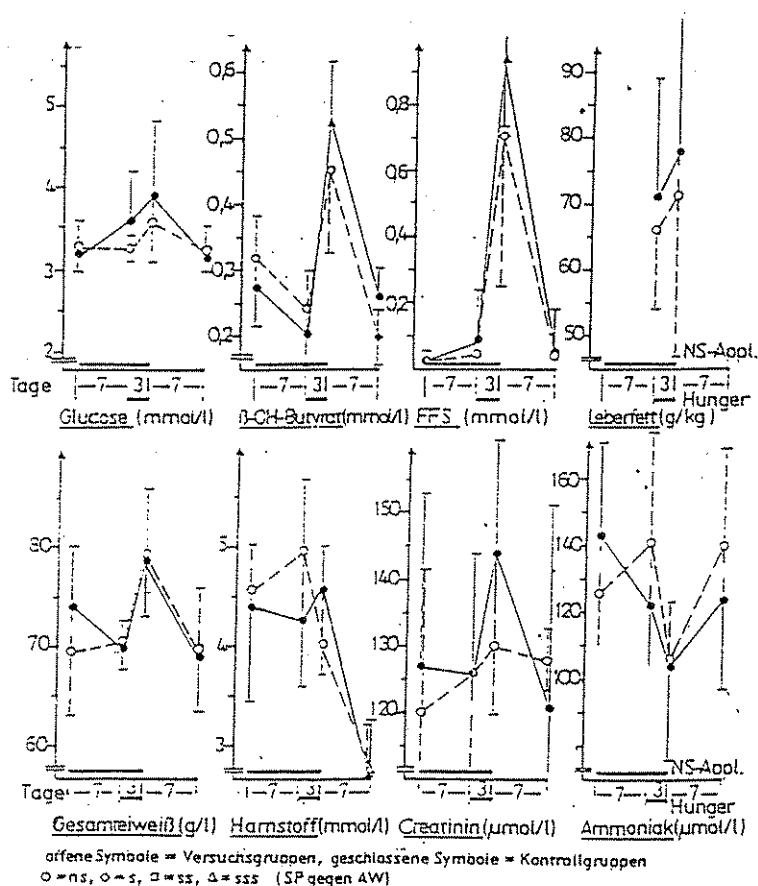


Abb. 33: Einfluß von Nicotinsäure auf Parameter des Kohlenhydrat-Fett-Eiweiß-Stoffwechsels in Plasma und Leber unter Hungerbedingungen bei Kühen (10 g/Kuh und Tag, n = jeweils 5)

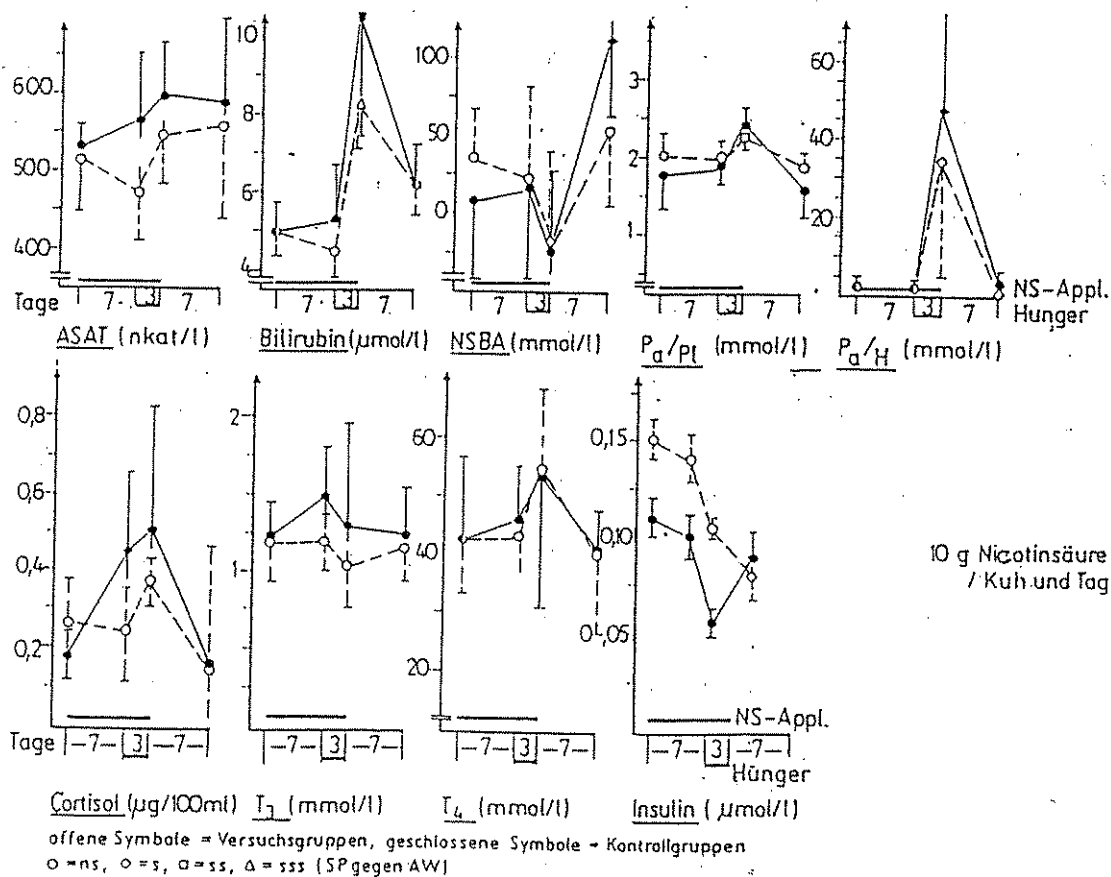


Abb. 34: Einfluß von Nicotinsäure auf ausgewählte Parameter in Plasma (Pl) und Harn (H) unter Hungerbedingungen bei Kühen (n = jeweils 5)

5.2.1.2.2. Nicotinsäurewirkungen bei Kühen im peripartalen Zeitraum

10 g NS 1 W. a.p., 5 g NS 1 und 2 W. p.p.:

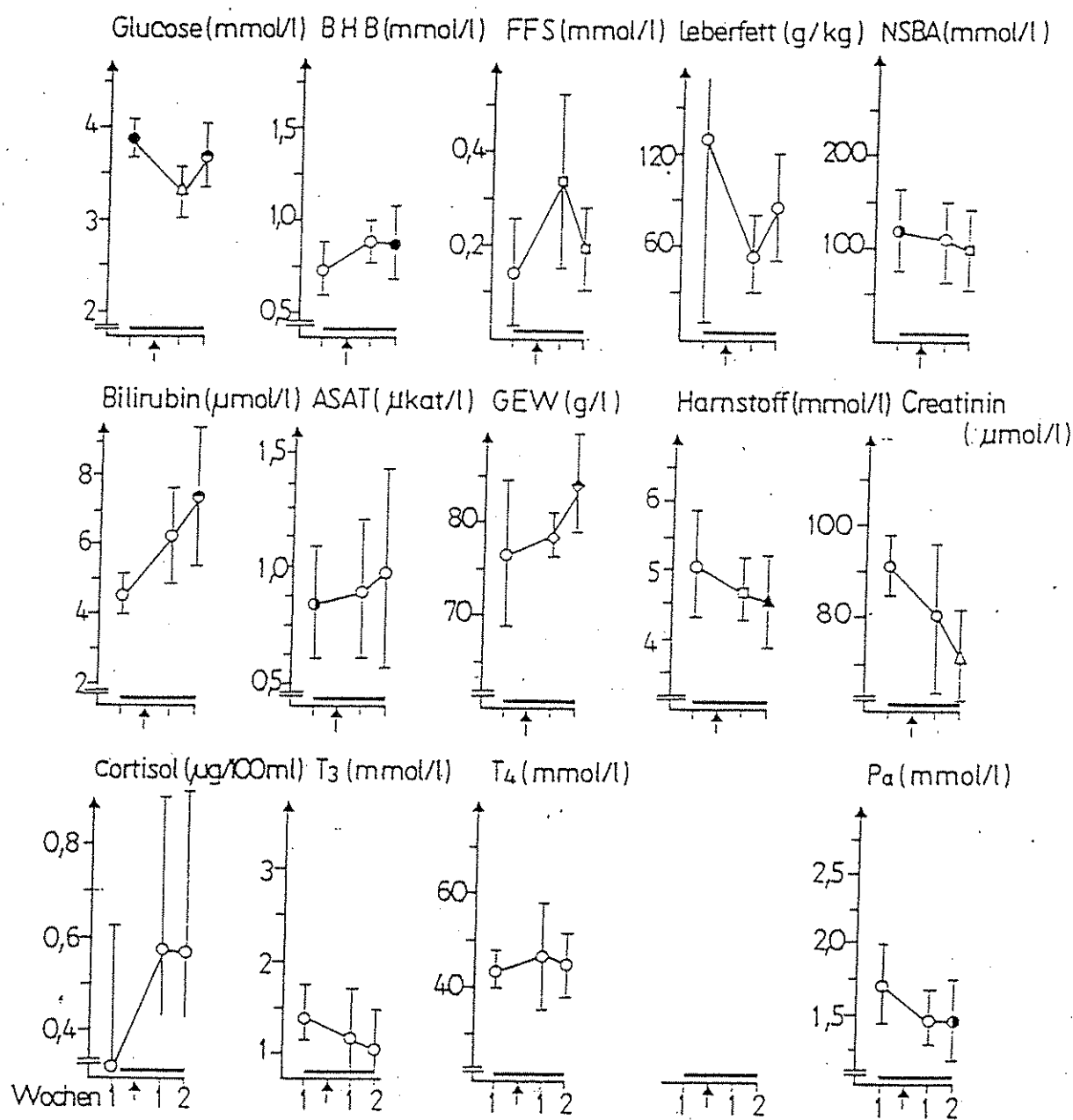
Die Parameter des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels wurden bei den 7 Kühen durch die NS z.T. signifikant günstig beeinflusst (Abb. 35). Das betrifft höhere Glucose- und GEW- sowie niedrigere BHB-, Pa- und Harnstoffkonzentrationen. Auch das Creatinin zeigte geringeren Körpersubstanzabbau an. Statistisch nicht gesichert erreichten die FFS 1 W. p.p. gegenüber der KG ein höheres Niveau. Damit war eine 2 W. p.p. signifikant (ss) höhere Bilirubinkonzentration verbunden. Bereits als AW hatten die Kühe 1 W. a.p. sehr hohe Leberlipidwerte. ASAT blieb p.p. aber unter 1 μ kat/l. Die Hormone T_3 , T_4 und Cortisol zeigten keine gesicherten Differenzen zur KG, letzteres stieg 1 und 2 W. p.p. beachtlich an. Die 305-Tage-Milchleistung lag mit 5511 kg FCM deutlich über der KG (5350 kg FCM), die Differenz konnte statistisch aber nicht abgesichert werden.

5 g NSA 1 W. a.p. bis 2 W. p.p.:

Ähnlich wie durch 5 g NS/d wurden die Kriterien des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels durch NSA günstig beeinflusst (Abb. 36). Die Glucosekonzentration war gesichert (s) 2 W. p.p. höher als in der KG, BHB sowie Harnstoff fielen p.p. ns ab und die Leberlipidkonzentration stieg nicht so hoch wie bei den Kontrolltieren. Lediglich Creatinin lag 1 W. p.p. signifikant (s) über der KG.

Über der KG lagen die FFS 1 W. p.p. (s) bei gleichzeitiger Hypophosphatämie (s). Das zur Beleuchtung der Leberfunktion untersuchte Bilirubin sowie die Enzyme ASAT und GGT lagen ns unter der KG.

Unter den Hormonen hatte Insulin 1 und 2 W. p.p. eine hohe Konzentration. Cortisol stieg erheblich höher als bei den Kontrolltieren (NSA-Effekte?). T_3 und T_4 zeigten keine Besonderheiten. Die 305-Tage-Leistung dieser Gruppe lag um 518 kg FCM statistisch nicht gesichert unter der der KG, die ZTS war mit $\bar{x} = 77,5$ aber wesentlich günstiger (KG - $\bar{x} = 103,2 \pm 54,8$ d).

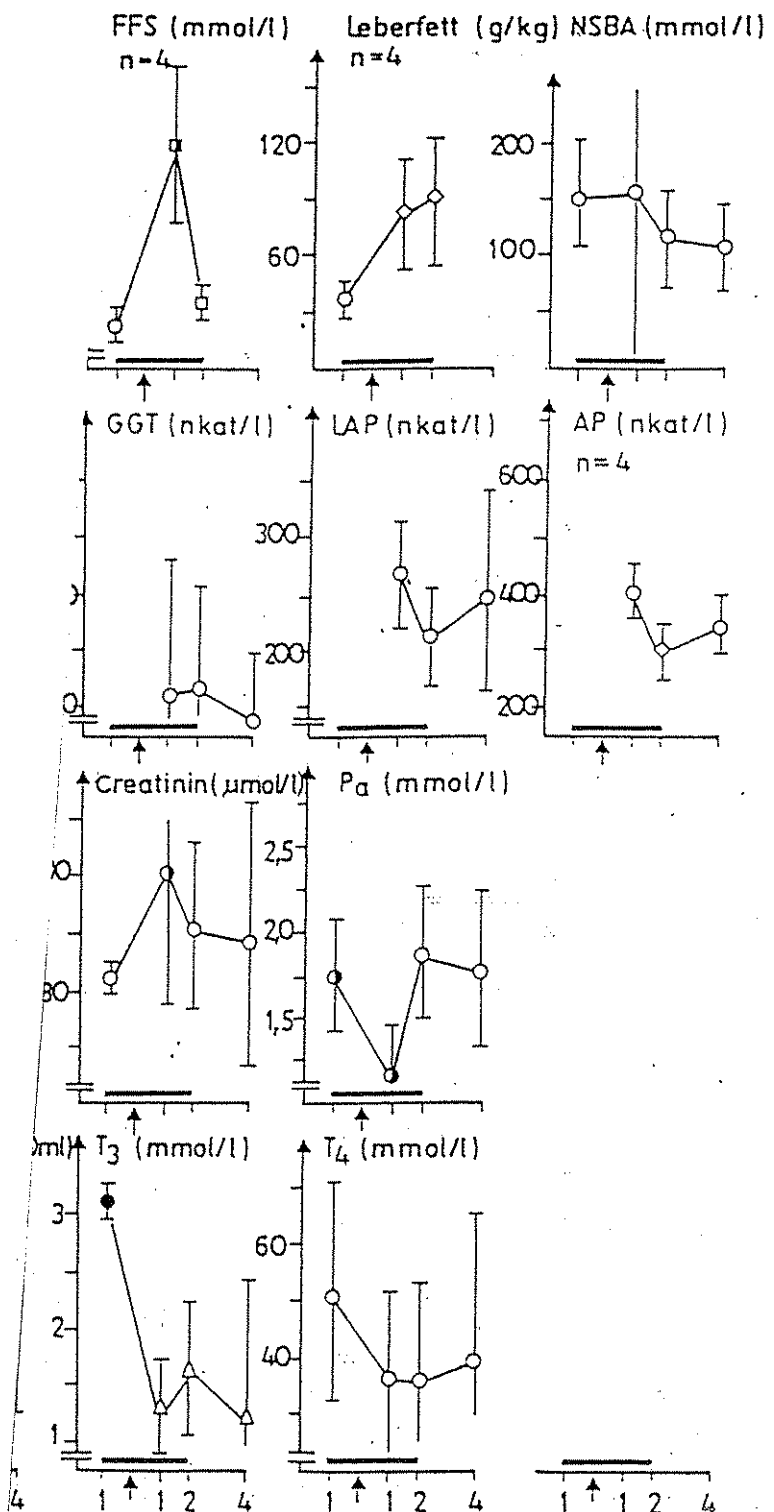


↑ = partus, ○ = ns, ◐ = s, ◑ = ss, ● = sss (SP gegen 1 Woche a.p.)

○ = ns, ◐ = s, ◑ = ss, ● = sss (SP gegen Kontrollgruppe); — = Nicotinsäureappl.

Abb. 35: Einfluß von Nicotinsäure (5 g/Tier und Tag per os) auf Stoffwechselfparameter pluriparer Kühe (n=7) im peripartalen Zeitraum.

173

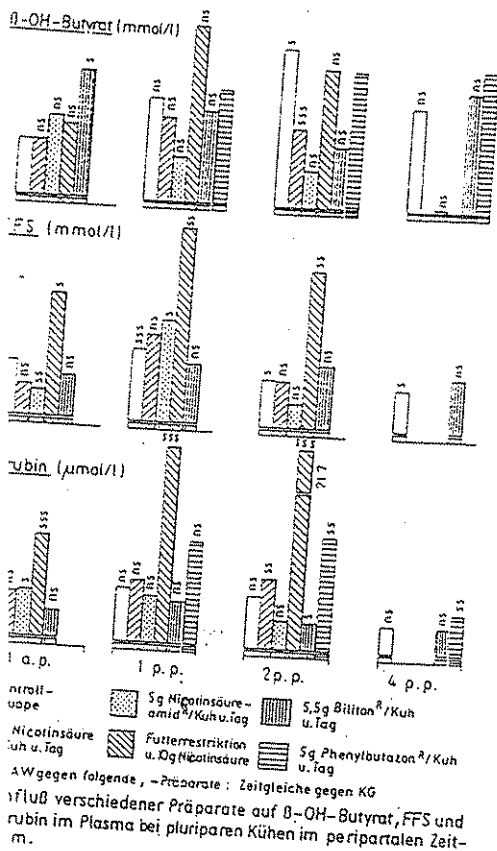


ederanstieg der Glucose und
des BHB, der FFS und des
chätzen. Neben Leberfett und
isol, daß 2 W. p.p. noch
tabilisierung eingetreten war.

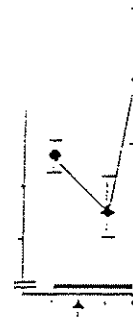
uß von NS im Hungerzustand
igen Anpassungsperiode keine
ntersuchten Stoffwechsel-
l aber unter 10 g/NS/d einige
off, Creatinin, Ammoniak und

s, Δ = sss (SP gegen 1 Woche a.p.)
SP gegen Kontrollgruppe), — = Nicotinsäureamid^R

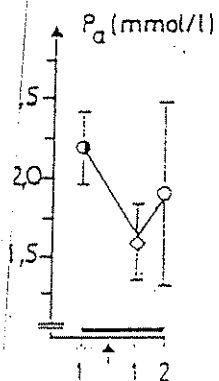
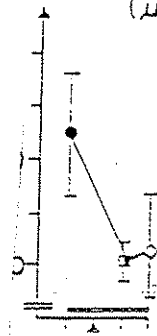
insäureamid^R (5g/Tier und Tag per os) auf
neter pluriparer Kühe (n=6) im peripartalen



NSBA (mmol/l)



/l) Creatinin (μmol/l)



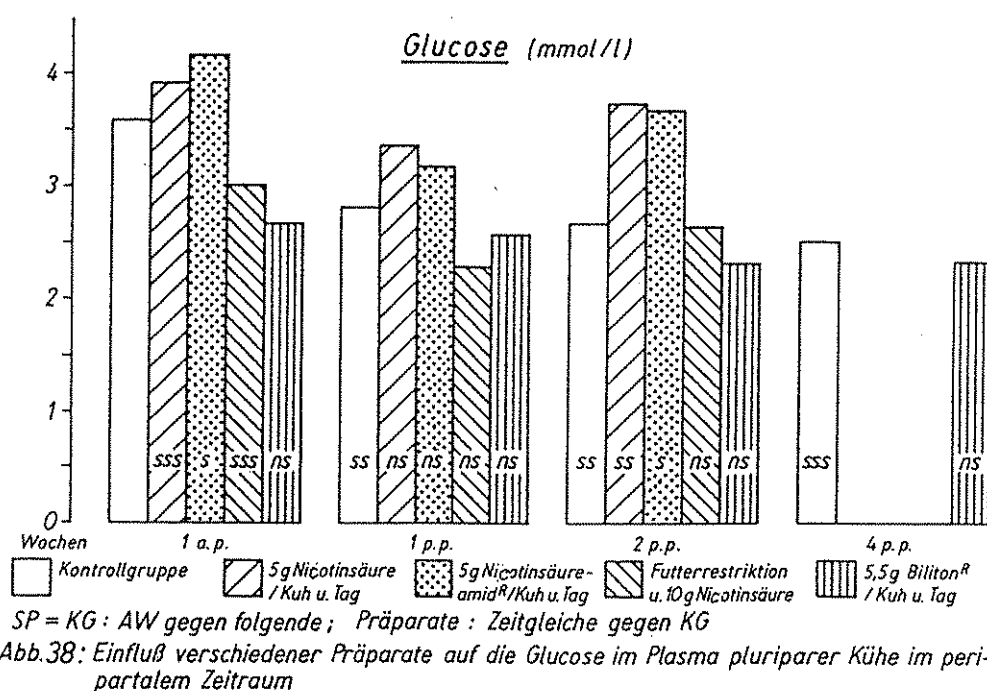
säureappl.

bs) sowie
 selparameter
 am.

1 von NS-Effekten am Wiederanstieg der Glucose und
 wie an der Reduzierung des BHB, der FFS und des
 s ist schwerlich einzuschätzen. Neben Leberfett und
 verdeutlichte das Cortisol, daß 2 W. p.p. noch
 ständige Stoffwechselstabilisierung eingetreten war.

Diskussion

uchungen über den Einfluß von NS im Hungerzustand
 nächst nach der einwöchigen Anpassungsperiode keine
 ten Veränderungen der untersuchten Stoffwechsel-
 m Blut, ließen im Trend aber unter 10 g/NS/d einige
 rkungen auf GEW, Harnstoff, Creatinin, Ammoniak und
 en.



10 g NS 1 W. a.p. bis 2 W. p.p. bei Futterrestriktion ab 4 W. a.p. (Abb. 37, 38, 39):

Die Energie- und Eiweißunterversorgung (Erhaltungsbedarf + 2 kg Milch) ab 4. W. a.p. führte bereits vor dem Partus zu sichtbarem Körpermasseverlust. Dies widerspiegelte sich 1 W. a.p. in erniedrigten Glucose- (sss), NSBA- (sss), GEW- (s), Harnstoff- (s), T_3 - (s) und T_4 (s) sowie gesteigerten EFS- (s), Bilirubin- (sss), Creatinin- (sss), Pa- (s), Cortisolkonzentrationen und ASAT-Aktivitäten (sss). Diese ungünstigen Stoffwechselbefunde verstärkten sich nach der Geburt und widerspiegeln das Bild einer Ketose. Bei Milcheinsatzleistungen zwischen 15 und 18 kg waren zeitweilig verminderte Futteraufnahme sowie Milchrückgang zu beobachten. Bei einem Tier wurde eine Prednisolon-Behandlung erforderlich, die zur klinischen Besserung führte. Die NSA-Applikationen konnten die ungünstige Stoffwechselsituation nicht grundlegend verändern.

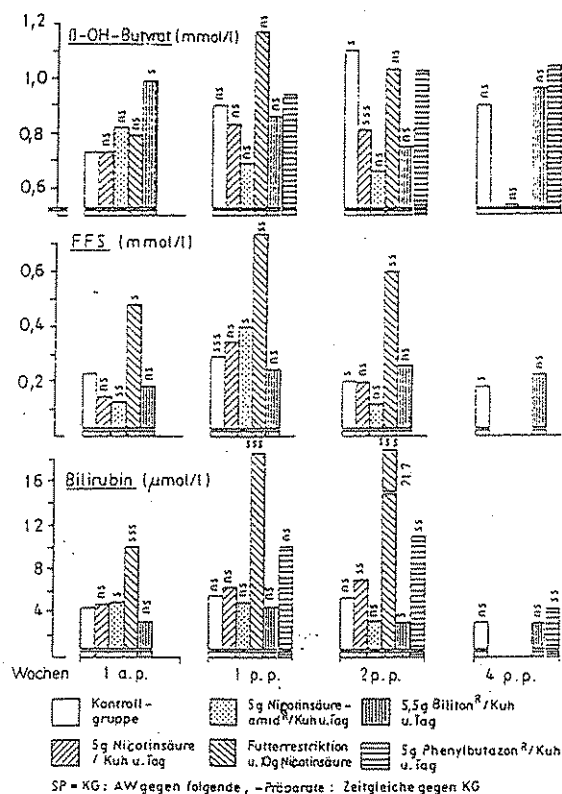


Abb. 39: Einfluß verschiedener Präparate auf β-OH-Butyrat, FFS und Bilirubin im Plasma bei pluriparen Kühen im peripartalen Zeitraum.

Der Anteil von NS-Effekten am Wiederanstieg der Glucose und des GEW sowie an der Reduzierung des BHB, der FFS und des Creatinins ist schwerlich einzuschätzen. Neben Leberfett und Bilirubin verdeutlichte das Cortisol, daß 2 W. p.p. noch keine vollständige Stoffwechselstabilisierung eingetreten war.

5.2.1.3. Diskussion

Die Untersuchungen über den Einfluß von NS im Hungerzustand ergaben zunächst nach der einwöchigen Anpassungsperiode keine signifikanten Veränderungen der untersuchten Stoffwechselparameter im Blut, ließen im Trend aber unter 10 g/NS/d einige günstige Wirkungen auf GEW, Harnstoff, Creatinin, Ammoniak und ASAT erkennen.

Nach dreitägigem Hunger waren die Merkmale gesteigerter Lipolyse, Glycogenolyse bzw. Gluconeogenese, Proteolyse sowie der hormonellen Anpassungsreaktionen bei Überwiegend statistisch gesicherten Veränderungen gegenüber den AW in der KG vorhanden. In der VG mit 10 g NS/d lagen zwar gleichgerichtete Veränderungen vor, waren aber weniger stark ausgeprägt. Dies betraf den Konzentrationsanstieg der Glucose, FFS, BHB (s) des Creatinins, Harnstoffs (s) des Bilirubins im Blut und des Pa im Harn sowie die Abnahme der Insulin-(s) konzentration (SP für Konzentrationsdifferenz vor und nach Hungerperiode).

Gleichartige Untersuchungen führten MAGDUS et al. (1983) durch. Sie konnten die NS-bedingten Konzentrationsdifferenzen für FFS bei güsten Kühen und Schafen statistisch sichern, - bei hochträchtigen Schafen nicht. Für die Glucose stellten sie den gleichen Trend fest. Berücksichtigt man den Wirkungsmechanismus der NS sowie die Stoffwechselbesonderheit für die Verwertung der Lipide (ihre Nichtüberführbarkeit in Kohlenhydrate), so kann aus diesen Untersuchungen auf eine Verbesserung des Energiestoffwechsels durch Bereitstellung von mehr glukoplastischen Verbindungen (Propionsäure, bakterielles Eiweiß) aus dem Pansen geschlossen werden, ohne daß dadurch der Leberlipidgehalt vermindert wurde. Mit dem geringeren Anstieg der FFS deutete sich auch eine geringere Leberbelastung (abgeschwächte Hyperbilirubinämie) an. Am Verhalten des Insulins war erkennbar, daß bei den mit NS-behandelten Kühen der kompensatorische Aufwand länger nachwirkte.

Sowohl die mit NS als auch die mit NSA im peripartalen Zeitraum behandelten Kühe zeigten gegenüber der KG eine günstigere Stoffwechsellage. Wenn die Glucose bei der KG bis 4 W. p.p. sank, trat unter NS und NSA 2 W. p.p. ein signifikanter (s/ss) Anstieg ein. Die BHB-Konzentration, in der KG über 1 mmol/l, blieb unter den Medikamenten deutlich darunter. Mit sinkenden Harnstoff- und Creatinin- bei steigenden GEW-Konzentrationen lagen unter NS günstigere Verhältnisse vor, die z.T. statistisch gesichert sind.

Damit kann der in der Literatur vielfach hervorgehobene antiketogene Effekt der NS sowie des NSA, verbunden mit höherer Milchleistung (u.a. HARMEYER u. GRABE 1981, LOBER et al. 1988, FLACHOWSKY et al. 1988a), bestätigt werden, wobei keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Niacinformen bestehen. Das Konzentrationsmaximum der FFS 1 W. p.p. in allen Gruppen erreichte unter NSA den signifikant (s) höchsten Bereich. Das Leberfett differierte im vergleichbaren Zeitraum bis 2 W. p.p. zwar nicht gesichert, lag in der KG aber im Mittel um 30 g/kg höher, d.h. um ca. $\frac{1}{3}$. TREACHER et al. (1983), die NS in vergleichbarer Weise prüften, stellten zwar einen schwachen antilipolytischen Effekt fest, der aber nicht mit einer Senkung der Leberlipide verbunden war. MAGDUS et al. (1983) erreichten mit 5 g Niacin/d sowohl eine Reduzierung der FFS wie auch der Leberlipide. Trotz der in den eigenen Untersuchungen um $\frac{1}{3}$ niedrigeren Leberlipidkonzentrationen muß eine nachhaltige antilipolytische Wirkung der NS negiert werden. Effekte auf den Lipidstoffwechsel sind in erster Linie aus einer besseren energetischen Situation und damit geringerer Lipolysestimulierung - wie auch aus dem Hungerversuch sichtbar - zu erwarten. Übereinstimmend mit der geringeren ketotischen Belastung waren die ASAT-Aktivitäten der NS- und NSA-Gruppen niedriger als in der KG. Das Bilirubin zeigte zwischen allen Gruppen keine bedeutenden Unterschiede. Auch die GGT und LAP bei der KG und NSA-Gruppe sprechen gegen eine stärkere Leberbelastung. Obwohl statistisch gegenüber der KG nicht gesichert, war in den NS-NSA-Gruppen der im Mittel stärkere Cortisol-Anstieg bedeutsam. Er unterstützt ebenso wie die höhere Insulinkonzentration die größere Stabilität der Glucose-Homöostase unter Niacin (FLACHOWSKY et al. 1988a). Die Grenzen der NS-Wirksamkeit - besonders auf den Lipidstoffwechsel - zeigten die im letzten Trächtigkeitsmonat restriktiv gefütterten Kühe. Die bereits 1 W. a.p. erhöhten FFS stiegen trotz der NS-Medikation 1 W. p.p. weiter an, und wurden von starken Lipidablagerungen in der Leber begleitet.

Parallel stieg das Bilirubin auf extreme Werte um 20 $\mu\text{mol/l}$. Diese Konzentrationen lagen fast doppelt so hoch, wie die in den Hungerversuchen bei Kühen und Schafen (3.3.) beobachtete. Eine Konkurrenz zwischen den FFS und Bilirubin um das Ligandin bzw. Z-Transportprotein der Hepatozyten (GEROCK 1987) scheint dieser Hyperbilirubinämie zugrunde zu liegen. Die ASAT stieg zwar auch signifikant gegenüber der KG, allerdings ließ das Ausmaß der Aktivitätserhöhung nicht auf stärkere Leberschädigung schließen. Wenn auch die Hormone Cortisol, T_3 und T_4 für Ketose typische Veränderungen (HEITZMANN et al. 1971, HOVE 1978, HIBBIT 1982) bis 2 W. p.p. zeigten, war nach hyperglykämischen Konzentrationen 1 W. p.p. nach 2 W. p.p. bereits ein deutlicher Wiederanstieg der Glucose zu verzeichnen. Ebenso begannen die BHB- und ASAT-Werte wieder zu sinken. Dieser Fakt ist bemerkenswert, da in der KG Glucose und BHB von der 1. zur 2. W. p.p. weiter abnahmen. Den NS-Anteil an dem geschilderten Verhalten zu bemessen, wäre spekulativ. Das Ausmaß der negativen Energiebilanz verdeutlichten um die Geburt die negativen NSBA-Werte, die sich in Bereichen wie nach dreitägigen Futterentzug bewegten.

Insgesamt ließ NS Wirkungseffekte erkennen, die mit denen von Pansenfermoregulatoren (z.B. dem Monensin) vergleichbar sind (DINIUS et al. 1976). Dabei besitzt NS den Vorteil, nicht Antibiotikum zu sein und damit bedenkenlos bei laktierenden Kühen eingesetzt werden kann. Wenn u.a. nach RIDELL (1980) sowie FLACHOWSKY et al. (1988a) die NS-Effekte vordergründig auf eine Modifikation der Pansenfermentation zurückzuführen sind, so bedeutet dies keine zusätzliche Energiezufuhr glukoplastischer Verbindungen, wie es mit Na-Propionat (Osimol^R) oder Propylenglycol (Ursoketin^R) verbunden ist. Dies bedeutet, daß NS-Wirkung nur zu erwarten ist, wenn die Tiere Futter aufnehmen bzw. die Pansentätigkeit nicht hochgradig gestört ist. Auch unsere Untersuchungsergebnisse lassen einen NS-Einsatz zur Erhöhung der glukoplastischen Substrate im Pansen in energiedefizitären Situationen indiziert erscheinen. Dabei sind positive Effekte hauptsächlich bei pro- und metaphylaktischen Einsatz zu erwarten.

5.2.1.4. Schlußfolgerungen

- Nach einer einwöchigen Anpassungszeit zeigte oral in der Dosis 10 g/Kuh und Tag verabreichte Nicotinsäure (NS) nach einer dreitägigen Hungerphase günstige Stoffwechseleffekte, die sich mit einem besseren Angebot glukoplastischer Verbindungen (Propionsäure, bakterielles Protein) erklären lassen.
- Zu sichtbaren NS-bedingten Stoffwechseleffekten im Hungerzustand zählen Stabilisierung der Glucosehomöostase, Reduzierung der Hyperketon-, Hyperbilirubin- und Hyperlipacidämie sowie der Proteolyse. Eine wirksame Abschwächung der Lipidakkumulation in der Leber blieb aus.
- In der Dosierung 5 g NS/Kuh und Tag konnten unter den gleichen Versuchsbedingungen keine positiven Ergebnisse erzielt werden.
- Bei in der Trockenstehperiode energiereich gefütterten Kühen wirkte NS (10 g/Tier und Tag 1 W. a.p./5 g/Tier und Tag 2 W. p.p.) stoffwechselstabilisierend und antiketogen. Gleichartige Effekte wie im Hungerzustand (10 g NS) sowie eine um 161 kg FCM höhere 305-Tage-Milchleistung (ns) waren zu verzeichnen.
- Nicotinsäureamid (NSA) hatte gleichartige Stoffwechselwirkungen. Die 305-Tage-Leistung lag nicht signifikant unter der der Kontrollgruppe, - die ZTZ war hingegen im Mittel 25,7 Tage kürzer.
- Energierestriktion im letzten Trächtigkeitsmonat bewirkte bei Kühen schon vor der Geburt eine starke Lipolyse mit starker Lipideinlagerung in der Leber, die durch NS (10 g/Kuh und Tag) nicht nachhaltig reduziert wurde. Antiketogene Effekte der NS deuten sich auch unter diesen Bedingungen an.

5.2.2. Untersuchungen zum Einfluß von Phenylbutazon auf die Leberfunktion

Zu den relativ selten genannten Nebenwirkungen einiger Analgetika zählen Leberschäden, so z.B. für Phenylbutazon, Indometacin und Paracetamol (BRUNE 1979, HAPKE 1981). Diese Präparate zählen zur Gruppe der nichtsteroidalen Analgetika/Antiphlogistika (NSAA) mit starker Hemmwirkung auf die Prostaglandin- (PG-) Biosynthese (BEKEMEYER et al. 1975). Zu den Effekten der PGE und PGF werden eine Beeinflussung des Adenylcyclase-Systems mit Senkung der cAMP-Konzentration und damit Hemmung der Lipolyse genannt (SCHULZ 1972, LYDTIN 1980). Die Wirkstoffgruppe der NSAA besitzt ein breites Indikationsgebiet.

In den letzten Jahren sind mit der Aufklärung pathogenetischer Prozesse, in die die PG als Mediatoren eingeschlossen sind, neue Indikationen hinzugekommen, wie z.B. die Schock-, Pneumonie-, Hufrehe- oder Indigestionstherapie (VEENENDAAL und van MIERT 1979, NAYLOR et al. 1984, MARTIN et al. 1984, WUJANZ et al. 1984).

MARTIN et al. (1984) wiesen für Phenylbutazon bei oraler Aufnahme durch Kühe mit pharmakokinetische Messungen volle therapeutische Wirksamkeit nach, ohne negative Auswirkungen auf die Tiergesundheit feststellen zu können.

Da NSAA auch in Belastungssituationen für den Leberstoffwechsel, wie im postpartalen Zeitraum, bei Indigestionen, Mastitiden, u.v.a. zum Einsatz kommen, untersuchten wir die Fragestellung, ob die Leberfunktion durch mehrtägige NSAA-Applikation beeinträchtigt werden kann.

5.2.2.1. Material und Methodik

Gemäß der Versuchsanordnung (Tab. 29) erhielten 5 frischlaktierende SMR-Kühe in der 1. W. p.p. täglich 5 g Phenylbutazon-Dragees (verteilt auf 2 Gaben) über das Futter verabreicht. Die über Silage gestreuten Dragees wurden von den Kühen gut aufgenommen.

Stoffwechselparameter wurden bis 4 W. p.p. verfolgt (Eine Bestimmung von Glucose, FFS und Leberlipiden war aus technischen Gründen nicht möglich).

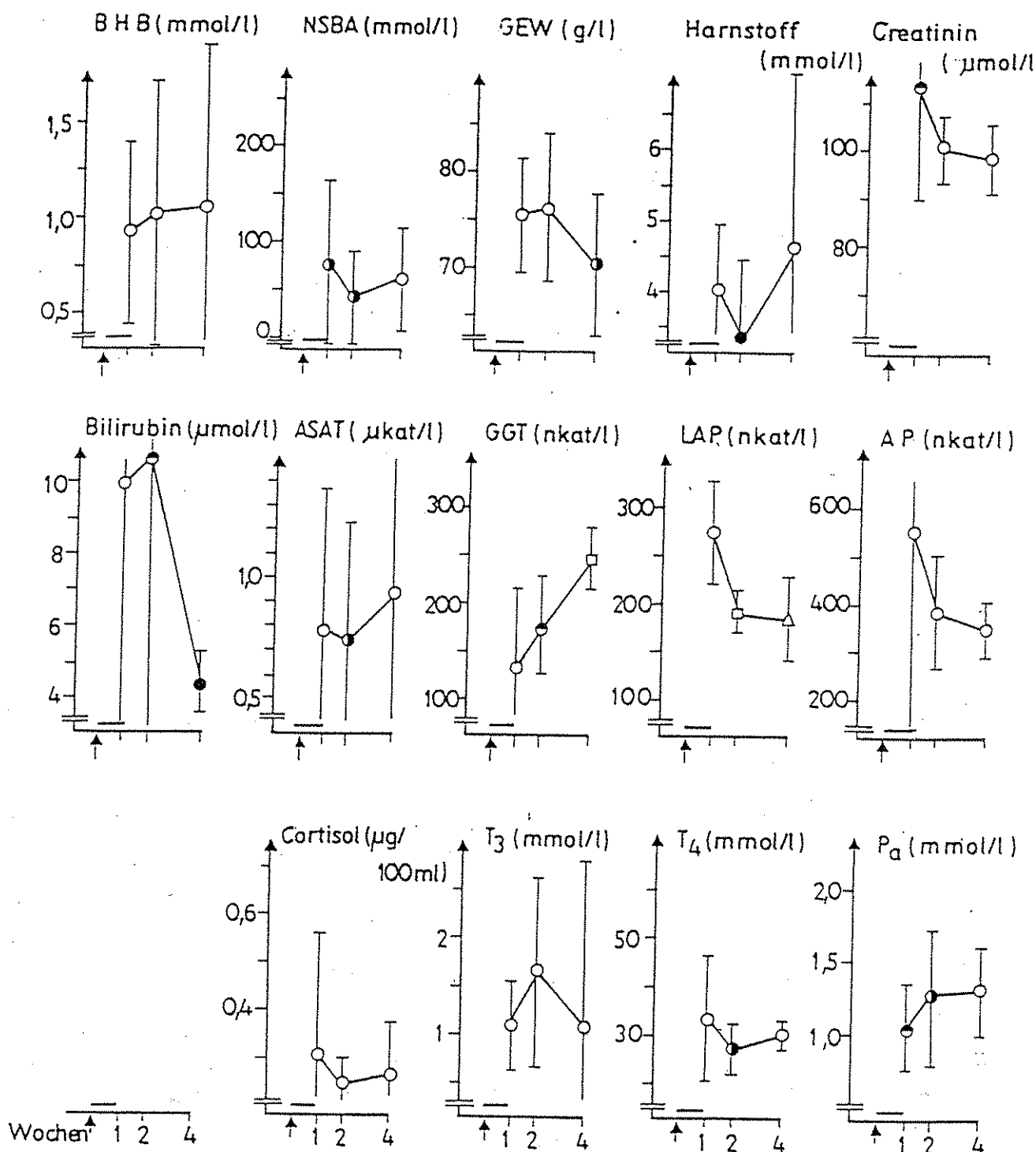
5.2.2.2. Ergebnisse

Unter den in Abb. 40 grafisch dargestellten Untersuchungsergebnissen fielen besonders die erhöhten (ss) Bilirubin- sowie stark erniedrigten Pa- (ss) Konzentrationen auf. Auch die NSBA lag unterhalb (s) des physiologischen Bereiches. Da 2 W. p.p. eine beträchtliche Hyperbilirubinämie vorlag, sind zu diesem Zeitpunkt die physiologischen ASAT-Aktivitäten beachtenswert, zumal auch die BHB-Konzentrationen über 1 mmol/l anstiegen. Statistisch gegenüber der KG nicht gesichert hatten die LAP und AP 1 W. p.p. hohe Aktivitäten. Im Vergleich mit der KG sowie den anderen Prüfgruppen wurden nach Phenylbutazon die niedrigsten Cortisolkonzentrationen festgestellt. Das Gleiche traf für die 305-Tage-Leistung (4065 ± 410 kg FCM) sowie entgegengesetzt die ZTZ (150 ± 69 Tage) und den BI (2,0) zu.

5.2.2.3. Diskussion

Die nach Phenylbutazon-Medikation festgestellten Befunde hohe Bilirubin-, mäßig erhöhte BHB-, niedrige NSBA- und Harnstoffkonzentrationen sowie normale ASAT-Aktivitäten erinnern von der Konstellation und Intensität der Veränderungen an die Ergebnisse nach Futterentzug (vgl. 3.3.). Die schlechtesten Milch- und Fruchtbarkeitsergebnisse in dieser gegenüber der KG sowie den anderen Prüfgruppen verdeutlichte, daß durch Phenylbutazon erhebliche Veränderungen induziert wurden.

Als Erklärung für die negativen Effekte kommen mehrere Punkte in Betracht. Gegensätzliche Wirkungen hat RGE am Pankreas.



↑ = partus; ○ = ns, ◇ = s, □ = ss, Δ = sss (SP gegen 1 Woche a.p.)

○ = ns, ● = s, ◐ = ss, ● = sss (SP gegen Kontrollgruppe); — = Phenylbutazon^R-Appl.

Abb. 40: Einfluß von Phenylbutazon^R (5g/Tier und Tag per os) auf Stoffwechselparameter pluriparer Kühe (n=5) im postpartalen Zeitraum

Nach ROBERTSON et al. (1974) bewirkt es in vivo eine Hemmung der Insulinsekretion unabhängig von den Katecholaminen, in vitro stellten sie umgekehrte Folgen fest. Wenn Prostaglandin E am Fettgewebe eine antilipolytische Wirkung besitzt, so tritt bei Blockierung der PG-Synthese der umgekehrte Fakt ein (GRÜN u. BRENNER 1976). Auf eine gesteigerte Lipolyse kann auch aufgrund der hohen Bilirubinkonzentration (ARIAS et al. 1975) 1 W. p.p. geschlossen werden.

Die Eliminationshalbwertszeit des Phenylbutazons wird mit 8,6 Stunden bei i.v. und 38,6 Stunden bei oraler Applikation angegeben (LEHMANN et al. 1981, MARTIN et al. 1984). BRUNE (1979) bemißt die Wirkungsdauer sogar mit ca. 70 Stunden. So sind die fortschreitenden Veränderungen des Bilirubins, der NSBA sowie des Cortisols bis 2 W. p.p. zu erklären.

Nach GEROK (1987) beeinflusst Phenylbutazon auch den Bilirubin-stoffwechsel, indem es das Bilirubin aus der Bindung zu Albumin verdrängt. Dieser Fakt dürfte in der Pathogenese der Hyperbilirubinämie kaum eine Rolle spielen, da dadurch weder die Aufnahme noch die Ausscheidung durch die Leberzellen negativ beeinflusst werden (NAYLOR et al. 1982). Hingegen ist die Annahme berechtigt, daß die Hyperbilirubinämie Ergebnis der Konkurrenz der FFS und des Bilirubins um das y- und z-Transportprotein in den Leberzellen ist (GEROK 1987).

Unter Berücksichtigung des Applikationszeitraumes zuzüglich der Wirkungsdauer kann von einem Phenylbutazoneinfluß von ca. 10 Tagen ausgegangen werden. In diesem Zeitraum ist PGE ovarieller Herkunft der einzige Wirkstoff, der Follikel des Keim-epithels zu aktivieren vermag (GRÜN u. BRENNER 1976), da in diesem Zeitraum an der Follikelwand noch keine LH- und FSH-Rezeptoren vorhanden sind (ARMSTRONG 1981). Weiterhin diskutiert EULENBERGER (1984) eine gekoppelte Oxytozin-PGE-Synthese. Aus dieser Konstellation wird verständlich, daß der starke PGE-Synthesehemmer Phenylbutazon in unseren Untersuchungen derart negative Auswirkungen auf das Fortpflanzungsgeschehen bewirkte, indem offensichtlich Ovar- und Uterusaktivität inklusive Puerperalverlauf depressiv beeinflusst wurden.

Die von HARASZTY et al. (1984) mitgeteilten Befunde vermitteln abgestuft ein gleichartiges Bild für die Ketose und das FMS. BERGLUND u. LARSSON (1983) wiesen außerdem auf den Zusammenhang von energetischen Unterversorgung sowie LH-Sekretion hin.

5.2.2.4. Schlußfolgerungen

- Vorliegende Untersuchungen zeigten, daß NSAA- wie das Phenylbutazon - in Belastungssituationen (postpartale Phase mit Energiemangel) den tierischen Organismus inklusive die Leber zusätzlich negativ beeinflussen können.
- Da NSAA als PG-Synthese-Hemmer fungieren, kommt als Wirkungsmechanismus dieses Phänomen mit Reduzierung der Adenylcyclase-Aktivität und Senkung der Insulin-Konzentration in Betracht. Die Ergebnisse unterstreichen einerseits die Bedeutung der PG als Antilipolytika beim Rind, andererseits ihre bedeutende Rolle für das Fortpflanzungsgeschehen post partum.
- Da durch NSAA mit einer Abnahme der Insulininkretion und Förderung der Lipolyse zu rechnen ist, sollte der Einsatz derartiger Präparate bei leberkranken oder gefährdeten Tieren (z.B. Pony, Meerschweinchen) nicht unkritisch erfolgen.

5.2.3. Untersuchungen zum Einfluß von Biliton^R auf die Leberfunktion

Obwohl zur Therapie von Leberkrankheiten die Förderung des Galleflusses empfohlen wird (JAKSCH 1974, ROSSOW 1984), haben Cholagoga/Choleretika kaum praktische Anwendung bei Großtieren gefunden. Lediglich das i.v. zu applizierende Clanobutin (Hepamerz^R) fand in jüngerer Zeit Erwähnung (GLAWISCHNIG 1976, GRÜNDER 1978b). HORVATH et al. (1981) bewerteten Clanobutin als empfehlenswerte flankierende Maßnahme neben der energiebedarfsdeckenden, wohlschmeckenden Fütterung in Beständen mit FMS.

Bei Schafen fanden sie einen günstigen Einfluß dieses Präparates bei geringgradiger toxischer Leberdegeneration (CCl_4).

Zu den die Gallebildung und -ausscheidung fördernden Substanzen gehören die Gallensäuren selbst, die aus dem Cholesterol hervorgehen. Im Verdauungstrakt ermöglichen sie die Resorption von Lipiden sowie Vitaminen und unterliegen so selbst einem enterohepatischen Kreislauf.

Dehydrocholsäure, aus Rindergalle gewonnen, steht unter dem Handelsnamen Biliton^R zur Verfügung.

Da die Bilirubinausscheidung einen aktiven Prozeß gegen ein Konzentrationsgefälle in Abhängigkeit vom Gallefluß darstellt (GEROK 1987), prüften wir die Fragestellung, ob sich die Förderung des Galleflusses mittels Biliton^R günstig auf den Leberstoffwechsel, insbesondere auf die Bilirubinkonzentration, auswirkt.

5.2.3.1. Material und Methodik

Biliton wurde sowohl bei SMR-Kühen im postpartalen Zeitraum als auch bei Klinikpatienten getestet. Nach der Geburt erhielten 9 Kühe das Präparat zwei Wochen lang in der Dosis 5,5 g/Tag in zwei Gaben über das Futter verabreicht (Tab. 29). Die auf das Saftfutter gestreuten Biliton^R-Tabletten nahmen die Tiere problemlos auf.

An die kranken Kühe wurde Biliton^R entweder gelöst per Nasen-Schlund-Sonde oder als Bolus appliziert. In Verlaufsuntersuchungen wurden die Effekte geprüft.

5.2.3.2. Ergebnisse

Die im postpartalen Zeitraum ermittelten Ergebnisse zeigen Abb. 41 sowie im Vergleich mit den o.g. Prüfgruppen Abb. 38 und 39. Eine W. a.p. wies diese Gruppe eine relativ ungünstige Stoffwechsellaage aus.

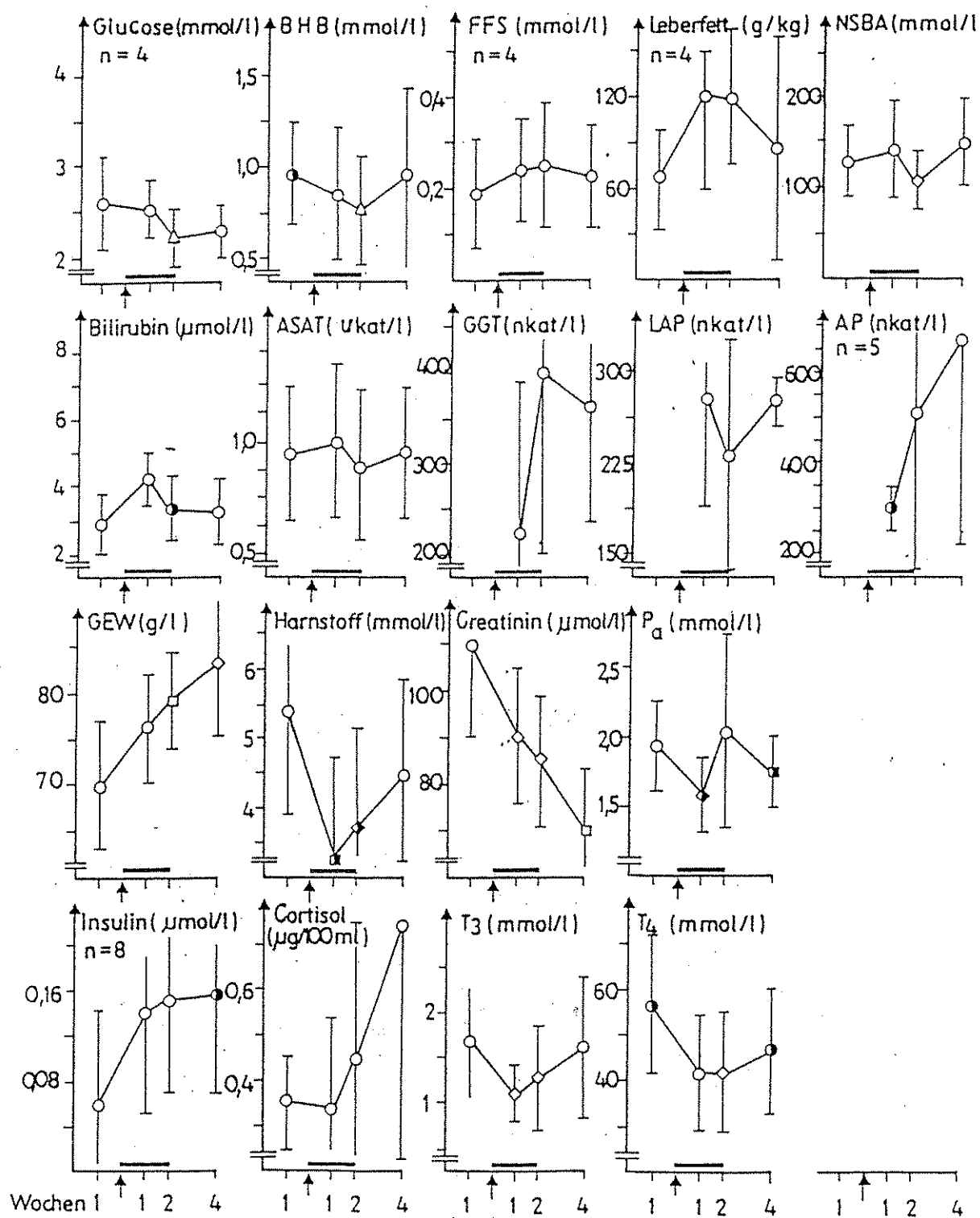


Abb. 41: Einfluß von Biliton^R (5,5 g Tier und Tag per os) auf Stoffwechselparameter pluriparer Kühe (n = 9) im peripartalen Zeitraum

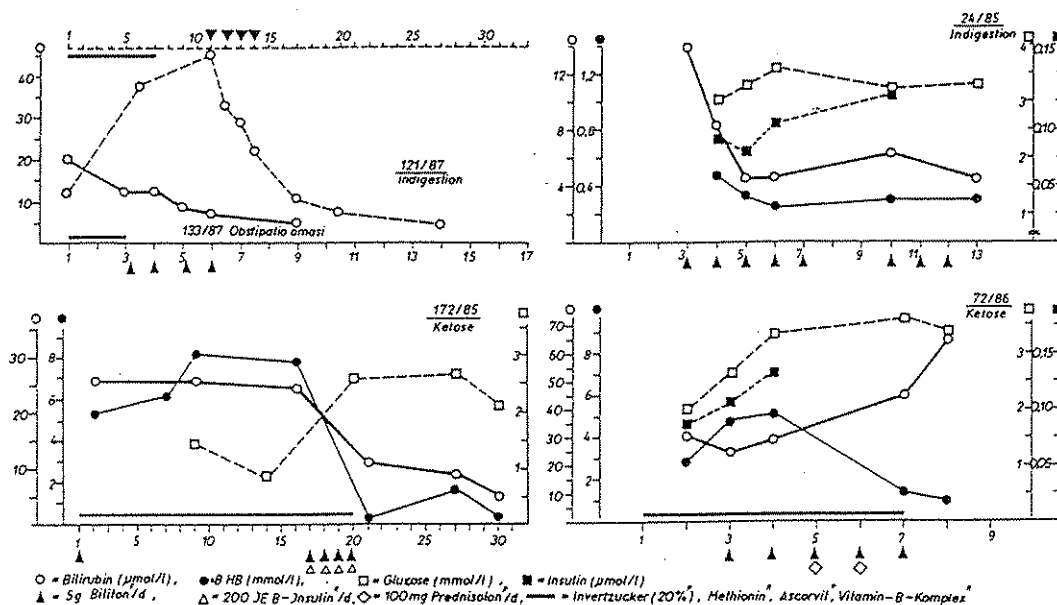


Abb.42: Einfluß von Biliton^R und anderen Medikamenten auf Bilirubin, BHB, Glucose und Insulin im Plasma leberkranker Rinder (Abszisse: Tage Klinikaufenthalt)

Glucose, BHB (s), FFS, Leberlipide, GEW, Harnstoff, Creatinin, Cortisol und T_4 deuteten auf eine Belastung des Energiehaushaltes hin, wenn sich auch lediglich das BHB gegenüber der KG signifikant unterschied. So sind die sinkenden BHB- und T_4 -Konzentration sowie der geringe Anstieg der FFS ($< 0,3$ mmol/l) und der ASAT ($< 1,0$ μkat/l bis 2 W. p.p. positiv zu bewerten. Im Vergleich mit der KG sowie den anderen Prüfgruppen blieb Bilirubin (Abb. 39) auf dem absolut niedrigsten Niveau. Die NSBA war bei allen Kontrollen > 100 und < 200 mmol/l. Steigende GEW- (ss) und sinkende Harnstoff- (ss), Creatinin- (ss) bei steigenden Insulin-Konzentrationen sprechen für eine Abnahme der Proteolyse. Die 305-Tage-Milchleistung der Biliton^R-Gruppe lag mit 4708 ± 1057 kg FCM ns, die ZTZ mit $87,6 \pm 39,6$ Tage und der BI mit 1,6 unter den Werten der KG.

Abb. 42 sind Möglichkeiten und Grenzen des Biliton^R zu entnehmen. Bei zwei Kühen mit Indigestion (121/87) und Obstipatio omasi (133/87) bewirkte Biliton^R nach erfolgloser Leberschutztherapie eine prompte Abnahme der Bilirubinkonzentrationen, verbunden mit einer klinischen Besserung. Ähnlich günstig war die Bilitonwirkung bei einem Mastbullen mit Indigestion (24/85).

Unter Biliton^R stiegen bei diesem Tier auch die Glucose- und Insulinkonzentrationen, die Futteraufnahme setzte wieder ein. Nach erfolgloser Leberschutztherapie konnte bei der an Ketose erkrankten Kuh 172/85 mit Insulin und Biliton^R eine Heilung erreicht werden. Bei einer weiteren an Ketose erkrankten Kuh (72/86) blieben die Behandlungsbemühungen (Leberschutz, Biliton^R, Prednisolon^R) erfolglos.

5.2.3.3. Diskussion

Stellt man die unter 3. beschriebenen Ursachen und pathogenetischen Vorgänge für das peripartale FMS mit gesteigerter Lipolyse und Lipidakkumulation in Rechnung, so können die von einem Chologogum/Choleretikum allein zu erwartenden Effekte nicht zu hoch angesetzt werden. Bewußt wurde zwecks eindeutiger Bewertungsmöglichkeit bei den peripartalen Untersuchungen zur Beeinflussung der Leberfunktion aber jeweils nur ein Medikament eingesetzt. Deshalb sind die mit Biliton^R erreichten Stoffwechseleffekte, wie für diesen Zeitraum niedrige Bilirubin-, BHB-, FFS-Konzentrationen, - ASAT-Aktivitäten, physiologische NSBA (begrenzte Lipolyse?) sowie begrenzte Proteolyse bei günstiger hormoneller Konstellation positiv zu bewerten. Dieselbe Grundaussage lassen die Befunde unter Biliton^R bei den Klinikpatienten zu. Bei letzteren konnte der von RUCKEBUSH u. ESPINASSE (1976), PIERZYNOWSKY (1983) sowie TOMAS et al. (1984) beschriebene Zusammenhang zwischen Insulinkonzentration und Verdauungstätigkeit beobachtet werden. Somit besteht eine gute Übereinstimmung zu den Erfahrungen von HORVATH et al. (1981) mit Clanobutin, das beim Rind neben der choleretischen Wirkung auch die alpha-Amylase-Aktivität und Bilirubinkonzentration im Blut senkte, die Chymotrypsin- und Trypsinaktivitäten im Kot hingegen steigerte. Auch JULIASZ (1980) machte gleiche Feststellungen bei Ferkeln und folgte auf eine gewisse Korrelation zwischen Galle- und Pankreassaftproduktion.

Auf gleiche Effekte läßt sich aus unseren Untersuchungen mit Biliton^R schließen. Offen bleibt die Frage, wie Biliton^R auf den Stoffwechsel der Leberzellen selbst wirkt, da nach GEROK (1987) zwischen Bilirubin und Gallensäuren eine Konkurrenz bei der hepatischen Aufnahme, - um die UDP-Glucuronyl-Transferase sowie um die Exkretion besteht. Offensichtlich werden mit der Förderung des Galleflusses durch Biliton^R auch die genannten Vorgänge in den Leberzellen gefördert.

5.2.3.4. Schlußfolgerungen

- Biliton^R beeinflusste den Stoffwechsel von Milchkühen 2 Wochen postpartum günstig. Dies äußerte sich in für diesen Zeitraum niedrigen Bilirubin-, BHB-, FFS-Konzentrationen, - ASAT-Aktivitäten, begrenzter Proteolyse bei günstiger hormoneller Konstellation.
- Bei Klinikpatienten (Indigestionen, Ketose) bewies Biliton^R gleichfalls eine gute therapeutische Wirksamkeit. Bei sekundären Stoffwechselstörungen ist die Elimination der primären Störung Voraussetzung für den Therapieerfolg.
- Die vorliegenden Ergebnisse berechtigen, Biliton^R als Therapeutikum bei Leberkrankheiten des Rindes sowie deren Pro- und Metaphylaxe zu empfehlen. Die orale Applikationsmöglichkeit kommt der Anwendung bei dieser Tierart entgegen.

5.2.4. Untersuchungen zum Einfluß von ACTH und Glucocorticoiden auf die Leberfunktion

Unter 5.1. wurde ausgeführt, daß die vielfältigen Glucocorticoidwirkungen zu einem breiten Einsatz dieser Medikamentengruppe geführt haben, zu denen auch solche mit Leberschäden, wie z.B. die Ketose, gehören. Nach RECHENBERGER (1970) nehmen Glucocorticoide in der Therapie von Leberkrankheiten selbst einen festen Platz ein.

Zu den dabei genutzten Effekten zählen:

- Stimulierung des endogenen Zellstoffwechsels des Kohlenhydrat- und Proteinumsatzes,
- entzündungshemmende, permeabilitätssteigernde Wirkung,
- schnelle Rückbildung interstitieller Ödeme sowie der periportalen Zellinfiltrate,
- Bremsung der reticulo- endothelialen Reaktion.
- gewisse choleretische Wirkung mit erhöhter Bilirubinausscheidung.

Die Hauptanwendungsgebiete der Glucocorticoide bei Leberkrankheiten sind nach RECHENBERGER (1970) die Leberzirrhose (außer der alkoholinduzierten), aber auch differenziert die akute Virushepatitis, chronische Hepatitisformen sowie das Coma hepaticum. Komplikationsmöglichkeiten bei der Langzeitbehandlung sieht er ebenso wie KAISER (1973), KLINGER (1977), MUTZSCHLER (1981) sowie FÜLLGRAF u. PALM (1982) in Ulcera, Hypertonie, Osteoporose, Psychosen und bakteriellen Infektionen (sofern sie nicht selbst Indikation sind). Die Leberverfettung nennt lediglich RECHENBERGER (1970) als eventuelle Nebenwirkung.

In der Buiatrik gehören Glucocorticoide zur Standardtherapie der Ketose. Sie werden weiterhin neben den allgemeinen Indikationen zur Behandlung von chronischen Mastitiden, Tetanien und Gebärpause sowie Keratitiden empfohlen (Werksinformation GERMED, Dresden).

Hinweise auf Nebenwirkungen der Glucocorticoide beziehen sich im veterinärmedizinischen Schrifttum auf die o.g. allgemeingeläufigen Komplikationen bzw. nicht auf die Tierart Rind. So sind den Publikationen u.a. von DIRKSEN u. DROMMER (1963), GRÜNDER u. KLEE (1974), MAYER (1974), SCHÄFER et al. (1975), SMIRNOV (1975), GLAWISCHNIG (1976), Mc CORMACK (1978), SCHILLINGER u. BUCHER (1980), HAAS u. ENESS (1985) sowie MARKUSFELD (1985) Erfahrungsberichte über i.d.R. sehr gute Erfolge bei der Anwendung der Glucocorticoide bzw. ACTH zur Therapie der Ketose zu entnehmen, über Schädigung der Leberfunktion hingegen keine Informationen enthalten. Diese Medikamente werden weiterhin von STÖBER (1970), PIATKOWSKI (1975), KUENZLE (1977), HIBBITT (1979, 1982), GORANOV (1982),

STÖBER u. DIRKSEN (1982), ROSSOW (1984), KARSAI (1985) sowie SCHÄFER (1988) zur Behandlung der Ketose bzw. des FMS empfohlen.

GRÜNDER (1978b) hingegen schränkt die Nutzung der Glucocorticoide auf leichte Formen von Leberschäden ein. Die Ablehnung des Einsatzes bei schweren Ausprägungen gründet er auf Untersuchungen an Tris-Piperacid- hydrochlorid-intoxierten Rindern, von denen die mit Prednisolon und Methionin behandelten den schlechtesten Leberfunktionsindex erreichten und 3 von 10 Versuchskühen verendeten.

Mögliche negative Effekte der Glucocorticoide auf die Leberfunktion werden in dem Eiweißkatabolismus mit Belastung der Entgiftungsfunktion sowie der Lipolysestimulation mit Akkumulation von Depotfett in der Leber gesehen. Die Steigerung der Lipolyse durch Glucocorticoide wird zwar verschiedentlich erwähnt (JAHN 1957, VULINEC 1977, STÖBER u. DIRKSEN 1982), jedoch findet sich darüber im Vergleich zu den typischen Wirkungseffekten der Gluconeogenese-Stimulierung nur wenig Literatur. SEIDEL (1965) beschreibt die Glucocorticoidwirkung auf den Fettstoffwechsel mit einer Steigerung der TG-, FFS, Phospholipid- und Glycerinkonzentrationen im Serum, die ihre Ursache in einer gesteigerten Fettresorption sowie in einem -abbau aus dem Depotfett haben. SCRIBA u. van WERDER (1972) führen die lipolytische Wirkung der Glucocorticoide auf einen permissiven Effekt auf die hormonal stimulierte Lipolyse durch Katecholamine und Wachstumshormon zurück. Nach REMESY et al. (1984, 1986) bewirken Glucocorticoide nach Bindung an intracelluläre Rezeptoren ebenso wie das STH eine erhöhte Lipasesynthese und somit auch ein erhöhtes Potential für Katecholamin- und Glucagonstimuli. Der quantitative Anteil an der Regulation des Lipidstoffwechsels im Laktationsverlauf wird von CHILLIARD (1987) gegenüber Insulin, Glucagon, Katecholaminen, STH, Prolactin, Progesteron sowie Östrogenen als geringfügig bemessen. So unterliegt die Lipolyse vor allem dem STH-Einfluß. Unter Beachtung der Interaktion von FFS und Bilirubin (NAYLOR et al. 1982, GEROK 1987) könnte ein von verschiedenen Autoren beschriebener "cholestatistischer Effekt der Glucocorticoide" (u.a. ROGERS u. RUEBNER 1977, BRAUN et al. 1981) verständlich werden, noch bevor es zu Lipidablagerungen kommt.

Somit ist zu resümieren, daß einerseits Glucocorticoide vielfach und erfolgreich zur Therapie verschiedener Krankheiten eingesetzt, andererseits bestehende Leberschäden dadurch negativ beeinflußt werden können. Deshalb prüften wir den Einfluß dieser Wirkstoffe auf die Leberfunktion unter Berücksichtigung des Lipidstoffwechsels.

5.2.4.1. Untersuchungen an Schafen

5.2.4.1.1. Material und Methodik

Orientierende Untersuchungen über die Wirkung von ACTH (Procor-tan forte^R, AWD Dresden) sowie Prednisolut^R (VEB Jenapharm) nach i.m. bzw. i.v. Applikation in verschiedener Dosierung sowie nach vorgeschalteter Hungerperiode wurden an insgesamt 15 adulten MFS-Muttern durchgeführt.

Ihre Fütterung bestand aus 0,2 kg M II, 0,2 kg Trockenschnitzel sowie 0,5 kg Heu/Tier. Zur Bestimmung von Glucose und FFS wurde Blut über Katheter aus der Vena jugularis entnommen.

Weitere Hinweise zur Versuchsanordnung enthält Tab. 29.

5.2.4.1.2. Ergebnisse

Tab. 30 ist zu entnehmen, daß die Glucose bei den Kontroll-tieren einem zirkadianen Konzentrationsanstieg unterlag (s-8 h nach der Fütterung). Bei den FFS trat hingegen ein Abfall ein (ns). Unter ACTH (25 JE) war ein gleichartiger Verlauf mit nichtsignifikanten Differenzen ersichtlich. Bei Verdoppelung der ACTH-Dosis (50 JE) waren Glucose-Anstieg (ss) sowie FFS-Abfall stärker ausgeprägt. Die höchsten Glucosekonzentrationen wurden gemessen, wenn der ACTH-Gabe (50 JE) eine Hungerperiode vorgeschaltet wurde. Unter diesen Bedingungen war ein wechselhafter Verlauf der FFS zu beobachten. Unter Prednisolut (25 mg) stiegen Glucose und FFS an.

5.2.4.2. Untersuchungen an Kühen

5.2.4.2.1. Material und Methodik

Für die Untersuchungen standen 11 trockenstehende, güste SMR-Kühe zur Verfügung, die bedarfsdeckend mit Trockenschnitzel, M II, Mineralstoffmischung sowie Stroh gefüttert wurden. Sie befanden sich in einem guten Ernährungszustand. Als Medikamente wurden geprüft: Prednisolon^R-Kristallsuspension^R (VEB

Jenapharm) bei einmaliger i.m. Applikation in den Dosierungen 100 mg sowie 300 mg/Kuh, ACTH (Procortan-forte^R, AWD Dresden) bei einmaliger i.m. Dosierung von 300 JE/Kuh sowie Prednisolon-Kristallsuspension bei fünftägiger i.m. Applikation von 200 mg/Kuh und Tag. Die Medikamentenprüfung erfolgte an derselben Tiergruppe (5 KT/5 bzw. 6 VT) mit mindestens 10-tägigen versuchsfreien Intervallen. Unter Einbeziehung der Kriterien FFS und Leberhistologie wurden die Auswirkungen der Prednisolon-Applikation (200 mg über 5 Tage) zweimal geprüft (Tab. 46). Die Entnahmezeitpunkte der Verlaufskontrollen im Blut sowie das eingesetzte Parameterspektrum gehen aus Abb. 43 und Tab. 31 hervor. Die Untersuchung von Leberbiopaten wurde vor und nach 5-tägiger Prednisolonapplikation vorgenommen.

5.2.4.2.2. Ergebnisse

Der Abb. 43 ist zu entnehmen, daß eine einmalige Prednisolon-applikation (100 mg/Kuh) zwar zu einem Glucoseanstieg führt, der aber weder gegen den AW noch die KG statistisch zu sichern war. GEW und Harnstoff stiegen hingegen signifikant; - die ASAT-Aktivität nur 12 Stunden p. appl. Bei Dosissteigerung auf 300 mg/Kuh entwickelte sich nach Prednisolonapplikation eine ausgeprägte, 3 Tage anhaltende Hyperglykämie, die von ebenfalls signifikanten und gleichsinnigen Veränderungen des GEW und Harnstoffs begleitet wurde. Die ASAT-Aktivitäten sanken nach 2 und 3 Tagen ab (s), die der GGT nach 8 und 24 Stunden, um nach 2 und 3 Tagen erhöht vorzuliegen (s). Einmalige ACTH-Applikation hatte den stärksten hyperglykämischen Effekt. Nach 2 Tagen war aber bereits, ebenso wie beim GEW, Harnstoff und der ASAT, das Ausgangsniveau wieder erreicht. Fünftägige

Prednisolongaben (200 mg/Kuh tgl.) bewirkten einen starken Glucose-Anstieg (sss) um fast 100 % mit steigendem Trend, bis 3. und fallendem bis 5. VT. Nach jeweils 24 Stunden war ein Glucoseabfall auf ca. 130 % des AW festzustellen. Ähnliche Bewegungen machte das GEW. Die Harnstoffkonzentration fiel nach 24 Stunden zunächst - wie auch bei einmaliger Prednisolongabe - ns ab, und erhöhte sich später mit Gipfeln (ss) nach 2 und 4 Tagen. Wie nach 300 mg Prednisolon trat auch nach 200 mg/Tag nach einer Aktivitätszunahme bei der ASAT nachfolgend ein Abfall (s) ein. Gewisse Parallelen zeigte das Verhalten der GGT. Aus dem Verhalten der AP-Aktivitäten ging ein stei-

Tab. 30 Einfluß von ACTH und Prednisolot auf Glucose und FFS im Plasma von Merinofleischschafen (MPS)

	n	AW	Glucose (mmol/l)					AW	FFS (μ mol/l)					8 h.p.appl.
			1	2	4	6	8		1	2	4	6	8	
physio- logisch	\bar{x} 5 \pm s SP	3,08 0,52	-	3,50 ns	3,80 ns	3,86 ns	3,76 s	452 317	387 202 ns	352 169 ns	362 194 ns	256 118 ns		
25 J.E.	\bar{x}	2,68	2,78	2,74	3,24	3,30	3,14	200	208	190	212	155	170	
ACTH i.m.	4 \pm s SP	0,30	0,31 ns	0,29 ns	0,37 ns	0,49 ns	0,44 ns	157	84 ns	89 ns	67 ns	56 ns	130 ns	
50 J.E.	\bar{x}	2,54	3,03	3,26	4,17	4,81	4,35	152	140	144	130	108	88	
ACTH i.m.	2 \pm s SP	0,09	0,23 ns	0,35 ns	0,28 s	0,10 ss	0,06 ss	23	51 ns	34 ns	42 ns	6	11	
17 h Hunger	\bar{x}	3,06	3,44	4,15	4,66	5,22	4,79	324	516	430	336	400	152	
50 J.E.	2 \pm s	0,02	0,03	0,47	0,73	0,33	0,12	118	234	184	51	226	68	
ACTH i.m.	SP		ns	ns	ns	s	ss		ns	ns	ns	ns	ns	
Prednisolut	\bar{x}	2,75	3,08	3,23	3,52	3,41	-	188	172	264	192	186		
25 mg i.v.	2 \pm s	0,70	0,82 ns	2,31 ns	0,42 ns	0,29 ns	-	96	40 ns	11 ns	192 ns	156 ns		

Tab. 31: Einfluß 5-tägiger Prednisolonapplikation (200 mg/d u. Tier) auf Stoffwechselparameter bei SMR-Kühen (5 Versuchs-, 5 Kontrolltiere)

	Versuchsgruppe				Kontrollgruppe				SP VG : KG			
	AW	2.	4.	5. d	AW	2.	4.	5. d	AW	2.	4.	5. d
Glucose (mmol/l) \bar{x}	3,23	4,79	4,78	5,58	3,19	3,34	3,44	3,26				
$\pm s$	0,25	0,38	0,60	0,63	0,29	0,33	0,31	0,24	ns	sss	sss	sss
SP	-	sss	sss	sss	-	ns	ns	ns				
FFS (μ mol/l) \bar{x}	49	43	30	56	82	67	53	87				
$\pm s$	22	13	9	20	27	37	22	23	ns	ns	ns	ns
SP	-	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns				
BUN (mmol/l) \bar{x}	0,20	0,18	0,24	0,22	0,21	0,21	0,23	0,21				
$\pm s$	0,03	0,07	0,05	0,07	0,06	0,04	0,05	0,04	ns	ns	ns	ns
SP	-	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns				
Harnstoff \bar{x}	2,69	3,57	3,19	3,42	2,99	2,42	1,92	1,92				
(mmol/l) $\pm s$	0,42	0,25	1,02	1,23	1,24	0,18	0,45	0,61	ns	sss	s	s
SP	-	ss	ns	ns	-	ns	ns	ns				
Bilirubin \bar{x}	3,57	3,08	3,48	2,50	3,16	3,30	3,20	2,77				
(μ mol/l) $\pm s$	1,19	0,91	2,05	0,84	1,28	1,01	1,05	0,78	ns	ns	ns	ns
SP	-	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns				
ASAT (μ kat/l) \bar{x}	1,22	1,21	0,93	1,46	1,35	1,39	0,71	1,62				
$\pm s$	0,22	0,12	0,47	0,32	0,32	0,22	0,35	0,46	ns	ns	ns	ns
SP	-	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns				
Ca (mmol/l) \bar{x}	2,74	2,78	2,72	2,76	2,70	2,73	2,54	2,65				
$\pm s$	0,14	0,13	0,18	0,08	0,19	0,13	0,08	0,12	ns	ns	ns	ns
SP	-	ns	ns	ns	-	ns	ns	ns				

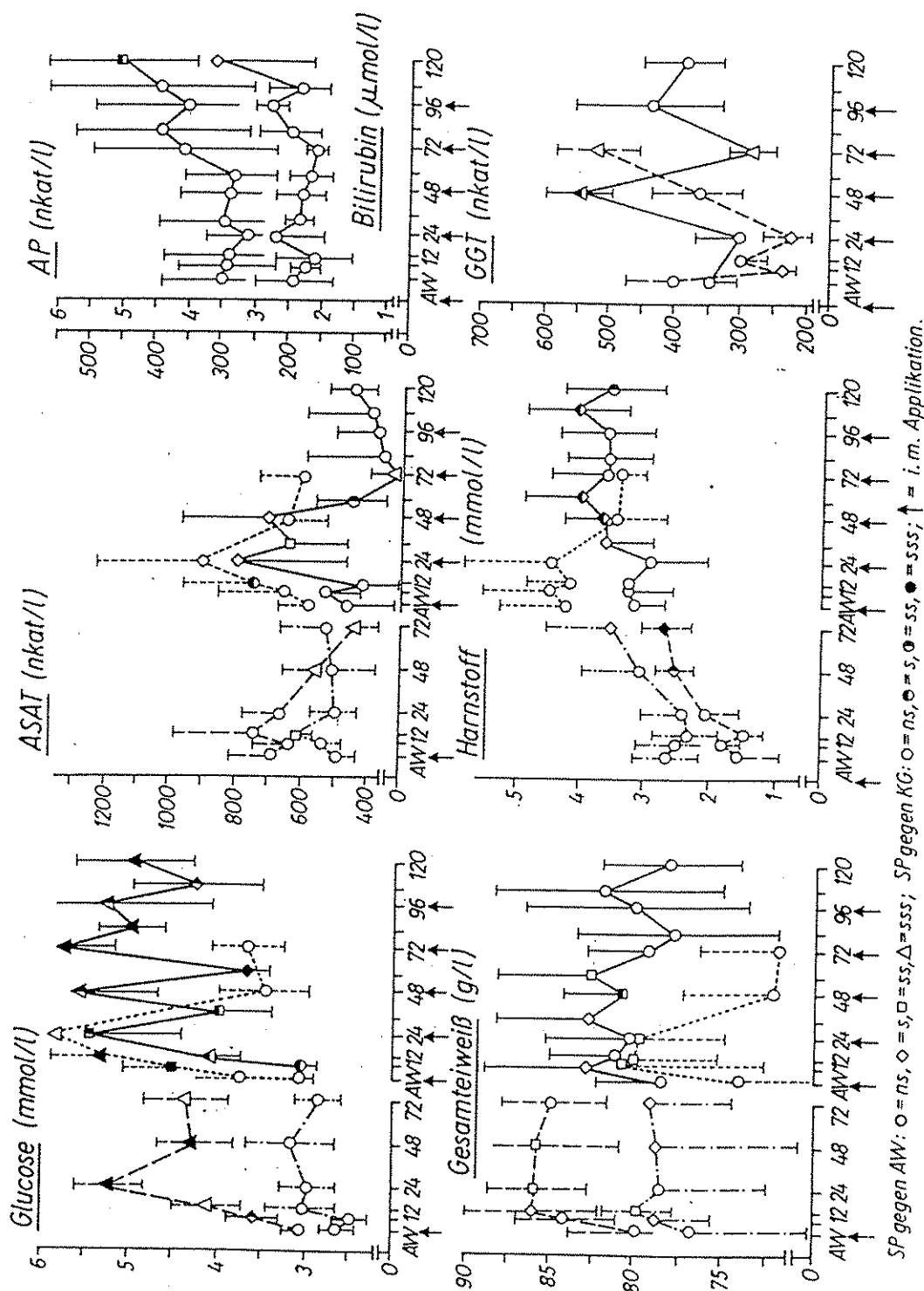


Abb. 4.3: Verhalten ausgewählter Parameter im Plasma von jeweils 5 bzw. 6 SMR-Kühen nach einmaliger Applikation von Prednisolon (o---o=100mg/Kuh, o---o=300mg/Kuh) und ACTH (o---o=300IE/Kuh) sowie nach fünfmaliger Applikation von Prednisolon (o---o=200 mg/Kuh).

gender Trend hervor (5. VT - 8). Die Bilirubinkonzentration war am 5. VT erhöht (s). Bilirubinkonzentration und AP-Aktivitäten korrelierten hoch-signifikant (sss) mit $r = 0,82$. Die bei den Kontrolltieren ermittelten Ergebnisse sind in Abb. 43 über die Ergebnisse der Signifikanzprüfung eingegangen. Demnach liegen nur bei Glucose und Harnstoff gehäuft, - bei GEW, ASAT, AP und GGT nur vereinzelt signifikante Differenzen zu den VG vor.

Die Wiederholung des Versuches mit 5-tägiger Prednisolonapplikation (200 mg/Kuh) erbrachte bezüglich Glucose, ASAT und Harnstoff gleiche Ergebnisse, wie der erste. Das BHB und die FFS veränderten sich unter der Prednisolon-Dauerapplikation nicht; bei Bilirubin bestand ein fallender Trend. Die histologische Untersuchung (HE- und Fettfärbung) ergab keine Hinweise auf Veränderungen durch Prednisoloneinfluß in den Lebern der VT.

5.2.4.3. Diskussion

Wenn von einzelnen Autoren eine Stimulierung der Lipolyse durch Glucocorticoide beschrieben wird und den Ausführungen von CHILLIARD (1987) ein möglicher Mechanismus über eine vermehrte Lipasesynthese zu entnehmen ist, so konnte bei den kurzzeitigen Untersuchungen an Mutterschaften mit ACTH- und Prednisolut-Applikation keine Steigerung der FFS erreicht werden. Eine vorgeschaltete Hungerphase von 17 Stunden führte zwar zu einem geringen FFS-Anstieg, 8 Stunden nach ACTH-Gabe war aber ein Abfall um 53 % unter den AW eingetreten. Die vergleichend bestimmte Glucosekonzentration belegte die Wirksamkeit der Pharmaka. Bei den Kühen waren die auffälligsten Veränderungen nach Prednisolon- bzw. ACTH-Applikation bei den Glucose - sowie Harnstoffkonzentrationen dosis- und Präparate-abhängig feststellbar. Sie widerspiegeln die Stimulation der Gluconeogenese. Der steigende GEW-Gehalt ist Ausdruck des Proteinkatabolismus (bei der Biuret-Reaktion werden Oligopeptide bis hin zum Biuret mit[erfaßt]), die Harnstofferhöhung Ergebnis der Nutzung von Aminosäuren zur Glucosebildung. Die initiale Harnstoffverminderung reflektierte die Zeit bis zum wirksamen Aminosäurezustrom aus der Peripherie zur Leber. Die Veränderungen der ASAT sind zunächst auf die Glucocorticoid- bedingte de-novo-Synthese der Enzyme zurückzuführen, die zu einer Aktivitätssteigerung führt.

Der ebenfalls in vorliegenden Untersuchungen regelmäßig folgende Aktivitätsabfall, der auch während der 5-tägigen Prednisolongaben eintrat, weist auf einen weiteren Einflußfaktor hin. Als solcher kommt die ausgeprägte membranstabilisierende, permeabilitätssenkende Wirkung der Glucocorticoide in Betracht (MUTZSCHLER 1981, FÜLLGRAFF u. PALM 1982). Der Kurvenverlauf der GGT-Aktivitäten läßt sich im-selben Sinn wie der der ASAT (gesteigerte Synthese, Einfluß durch Membranstabilisierung) erklären. Von diesem Verhalten wich das der AP ab. Ihre Aktivität blieb bis 2. Versuchstag unverändert, um ab 3. kontinuierlich bis auf 150 % des AW signifikant anzusteigen. Von den Einflußmöglichkeiten SBH bzw. Darm, Uterus, Leber und Knochen auf die AP-Aktivität scheidet der SBH aus, weil sich unter ACTH eine metabolische Azidose (HOAN 1985) bzw. nach einmaliger Gabe von Prednisolon (300 mg/Kuh) ein Abfall der NSBA im Harn mit sinkender Ca-Konzentration im Blut sowie gesteigerter Ausscheidung im Harn (SUAZA GOMEZ 1984) ergaben. In Betracht zu ziehen sind hingegen eine gesteigerte Osteoklastentätigkeit unter Glucocorticoiden (SCRIBA u. van WERDER 1972) sowie hepatobiliärer Einfluß. Die Bilirubinkonzentrationen bewegten sich bei beiden 5 tägigen Prednisolongaben im pyhsiologischen Bereich (Abb. 43, Tab. 31). Ein Anstieg (s) am 5. VT im ersten Versuchsdurchgang wurde nicht von gleichartigen ASAT-Veränderungen begleitet. Die im zweiten Versuchsdurchgang erfaßten FFS blieben unter Prednisolon wie bei den Untersuchungen an den Schafen unverändert. Histologisch waren weder Lipidablagerungen, noch andere pathologische Reaktionen im Leberbiopat sichtbar. Somit ließ sich die These der Lipolysestimulierung mit Fettablagerung in der Leber unter vorliegenden Bedingungen experimentell bei Wiederkäuern nicht bestätigen. Auch die übrigen Befunde lassen keine nachteiligen Effekte auf die Leber erkennen.

Es ist einzuräumen, daß vorliegende Ergebnisse an praktisch unbelasteten Tieren erhoben wurden. Bei kranken Tieren mit eingeschränkter oder sistierender Futteraufnahme liegt eine katabole Stoffwechsellage vor, die größere Anforderungen an den Leberstoffwechsel darstellt. Wenn mit dem Proteinkatabolismus einerseits eine verstärkte Entgiftungsleistung verbunden ist, ent-

spricht andererseits der Aminosäurezustrom zur Leber der von METZNER et al. (1987) postulierten Voraussetzung einer gesteigerten Aminosäureverfügbarkeit für die Leberregeneration unter pathologischen Bedingungen. Bezüglich der von GRÜNDER (1974) beschriebenen negativen Auswirkungen von Glucocorticoidgaben an leberintoxizierte Kühen steht die Verallgemeinerungsfähigkeit in Frage. So werden vergleichbare Zellorganelenschäden zwar beim hochgradigen FMS gefunden (REID u. COLLINS 1980), von der beginnenden Lipidablagerung bis zum Auftreten derartiger Schäden liegt aber eine längere Zeitspanne (JOHANNSEN et al. 1988).

5.2.4.5. Schlußfolgerungen

- Bei MFS-Muttern konnte weder durch ACTH (25 und 50 JE i.m.), Prednisolon (25 mg i.v.) noch bei vorgeschalteter Hungerphase (17 h) eine Steigerung der FFS-Konzentration bewirkt werden. Die Medikamentenwirkung wurde durch Hyperglykämie belegt.
- Bei güsten SMR-Kühen blieben 5-tägige Prednisolongaben (200 mg/Kuh und Tag) ebenfalls ohne Auswirkungen auf den FFS-Gehalt im Blut sowie die Lipide in der Leber (Histologie). Gegen negative Auswirkungen von Glucocorticoiden unter den gewählten Bedingungen auf den Fettstoffwechsel sprechen auch die physiologischen Bilirubinkonzentrationen.
- Gegenüber Prednisolon (100, 200 bzw. 300 mg/Kuh) hatte einmalige ACTH-Gabe (300 JE/Kuh) eine stärkere Hyperglykämische Wirkung. Nach 3 Tagen war die Glucosekonzentration bei Kühen mit Prednisolon (300 mg/Kuh) noch am höchsten, desgleichen die des Gesamteiweiß.
- Aktivitätsveränderungen der ASAT und GGT wiesen die de-novo-Enzymsynthese sowie membranstabilisierende Wirkung der Glucocorticoide aus.
- Die durchgeführten klinisch-chemischen sowie histologischen Untersuchungen sprechen gegen einen leberschädigenden Einfluß der Glucocorticoide bei maximal fünftägiger Applikation.

6. Zusammenfassung

Untersuchungen zum Vorkommen von Leberschäden in zwei Betrieben ergaben bei 27 und 56 % der Kühe 1 - 4 Wochen p.p. eine Leberverfettung. Pathologische ASAT- und Bilirubinwerte wurden bis 4 Wochen p.p. zu 41 und 56 %, - bis 8 Wochen p.p. zu 12 und 24 % gefunden.

In internistischem Krankengut dominierten Leberschäden bei Ketose (73 %) sowie Indigestionen (32 %). Bei 45 % not- und kraningeschlachteter Rinder war die Leber makroskopisch verändert. Bei diesen überwog wiederum mit 55 % die Leberverfettung. Sie dominierte bei Mastitiden (68 %), eitrig-entzündlichen Prozessen (67 %) sowie Geburts- und Puerperalstörungen (60 %). Nur 19 von 200 Proben hatten aber einen Leberfettgehalt von über 60 g/kg.

Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese ergaben, daß allein durch 3-wöchige Buttersäure-Belastung keine Leberschäden erzeugt werden konnten. Im peripartalen Zeitraum traten die höchsten Leberlipidkonzentrationen (\bar{x} = 121 g/kg) auf, wenn die Kühe in der Trockenperiode energiereich und p.p. weitgehend bedarfsdeckend gefüttert wurden. Allerdings wurden diese Konzentrationen noch übertroffen, wenn nach anfangs energiereicher in den letzten vier Wochen a.p. die Kühe restriktiv versorgt wurden. Sinngemäß dasselbe Verhalten wurde bei den FFS beobachtet. Eine Steigerung des Leberlipidgehaltes bis auf \bar{x} = 80 g/kg trat auch nach 3-tägigem Futterentzug ein. Dabei stiegen die FFS bis gegen 0,8 mmol/l, das Bilirubin bis über 10 μ mol/l an. Eine Hyperbilirubinämie konnte experimentell auch durch Adrenalinapplikation erzeugt werden.

Als Grundlagen für die Diagnostik wurden Kontroll- und Toleranzgrenzen für Bilirubin und BHB sowie $\bar{x} \pm s$ für die Leberlipide und FFS bestimmt. Zur Schnelldiagnostik des vom Laktationsstadium abhängigen Leberlipidgehaltes wurde die Eignung der Schwimmprobe (CuSO_4) nachgewiesen. Der Lipidgehalt der Leber war bei klinischen Störungen, wie Totgeburten und Gebärpause, erhöht. Beziehungen zur Fruchtbarkeit konnten nicht abgeleitet werden.

Mit erhöhter Leberlipidkonzentration korrelierten immer statistisch gesichert die FFS, das Bilirubin sowie das BHB. FFS reagierten bei Energiemangel mit einem schnellem Konzentrationsanstieg, - das BHB folgte verzögert, persistierte aber länger. BHB hatte zu den Gesamtlipiden in der Leber immer engere Beziehungen als die Gesamtketonkörper. Auch die ASAT stand in enger Beziehung zum Leberfett, jedoch veränderte dieses Enzym bei Futterentzug seine Aktivität nicht signifikant. Pathologische ASAT-Aktivitäten lagen bei not- und krankgeschlachteten Kühen bei allen gefundenen Schädigungsarten der Leber vor. Bei starken Leberschädigungen zeigte die ALAT ein gleichartiges Reaktionsmuster. Die GGT-Aktivitäten stiegen nur bei reaktiv-entzündlichen Prozessen signifikant an. Im peripartalen Zeitraum erwies sich der Lipid-Glycogen-Quotient als sensibles Kriterium. Für die Triglyceride des Blutes wurde eine positive Korrelation zu den Leberlipiden gefunden und nicht, wie in der Literatur beschrieben, eine negative.

Die zur medikamentellen Beeinflussung der Leberfunktion geprüfte Nicotinsäure reduzierte in der Dosis 10 g/d die Auswirkungen eines 3-tägigen Futterentzuges. Ihr Einsatz zeigte auch im peripartalen Zeitraum eine glucosestabilisierende, antiketogene Wirkung, schränkte die Lipolyse aber nicht nachhaltig ein. Gleiche Effekte waren für Nicotinsäureamid nachweisbar. Biliton^R (Dehydrocholsäure) beeinflusste den Stoffwechsel im peripartalen Zeitraum ebenfalls günstig. Auch bei Kühen mit Indigestion und Ketose zeigte es gute therapeutische Wirkung. In der ersten Woche p.p. appliziertes Phenylbutazon^R beeinflusste hingegen sowohl die Leberfunktion, die Milch- wie auch die Fruchtbarkeitsleistung negativ. Für ACTH und Glucocorticoide (Prednisolut^R, Prednisolon^R) konnten weder bei Schafen, noch bei Kühen negative Auswirkungen auf die Leberfunktion ermittelt werden. Für die weitere Bearbeitung der Thematik sollte Augenmerk der Bedeutung der Fettakkumulation in der Leber in Beziehung zu Organellenveränderungen unter Beachtung der Leistung geschenkt werden. Als gegenwärtig weitgehend offen muß die Frage nach der Bedeutung hormoneller Dysfunktionen für die Entstehung von Leberschäden angesehen werden. Aus der Sicht der Therapie verdienen die Fragen der Lipolysehemmung sowie der Energiesubstitution Beachtung.

7. Angewendete Untersuchungsmethoden

Material	Parameter	Bestimmungsmethode
<u>Plasma</u>	β -OH-Butyrat(BHB)	BERGMAYER u. BERNT(1965)
	Freie Fettsäuren	DUNCOMBE(1964)
	Gesamtlipide	FRINGS u. DUNN(1970)
	Triglyceride	Fermognost ^R -Testbesteck, VEB Fein- chemie Sebnitz, Methode 1
	Cholesterol	LIEBERMANN u. BURCHARD(1965)
	Bilirubin	JENDRASSIK u. GROF(1938)
	Bilirubin - SSB A	AB(D.L.)-DDR, Methode 1
	Glucose, ASAT, ALAT, GLDH, LAP, AP(Glycin- puffer), (AP-Diethanol- amin-Puffer:3.2.3.,3.3.)	Fermognost ^R -Testbesteck, VEB Fein- chemie Sebnitz
	GGT	Lachema-Testbesteck, Brno
	Harnstoff	LAZAROFF(1970)
	Creatinin	AB(D.L.)-DDR(Jaffe-Reaktion)
	P anorganisch(Pa)	AB(D.L.)-DDR(URBACH u. RABE)
	Ca	AB(D.L.)-DDR(komplexometrisch)
	Insulin	Rotop Radioimmuntest Insulin (J-125-Insulin)
	Cortisol	modifiz. kompetitive Bindungs- analyse KRATZSCH 1984)
	T ₃	T ₃ -RIA-Doppelantikörpertechnik
	T ₄	Thyron-Con T ₄ J-125
<u>Serum</u>	Gesamteiweiß(GEW)	AB(D.L.)-DDR (BIURET)
	Albumin	AB(D.L.)-DDR(Bromkresolgrün)
<u>Voll-</u> <u>blut</u>	pH-Wert, pCO ₂	GK ₂ - Meinsberg, Nomogramm nach ASTRUP
<u>Harn</u>	Basenüberschuß(BE)	
	pH-Wert	pH-Meter, OP 106 Radelkis, Budapest
	NSBA	KUTAS(1965)
	relative Dichte	Senkspindel
<u>Pansen-</u> <u>saft</u>	Pa	AB(D.L.)-DDR
	Farbe, Geruch, Konsis- tenz	grobsinnlich
	pH-Wert	Stuphan-Papier

<u>Leber</u>	Glycogen	BRIXOVA u. DZURIKOVA(1972)
	Gesamtlipide	ATKINSON et al. (1972)
	histologische 1) Beurteilung	HE-Färbung u. Sudan-III-Färbung
	Lipidgehalt:	4-stufig(frei, gering-,mittel-, hochgradig)
		7-stufig (JOHANNSEN et al. 1988)

8. Statistische Methoden, Abkürzungen und Zeichen

Zur statistischen Bearbeitung der Untersuchungsergebnisse wurden der t-Test nach STUDENT, der t-Test nach WELCH, der u-Test und der CHI-Quadrat-Test verwendet (WEBER 1967).

Ermittelt wurden die statistischen Maßzahlen $\bar{x} \pm s$ und korrelative sowie z.T. regressive Beziehungen. Bei Korrelationsberechnungen wurde geprüft, ob die Beziehungen zwischen zwei Parametern einer Linear- oder Exponentialfunktion folgten.

Traf Letzteres zu, wurde dies durch ein dem Korrelationskoeffizienten nachgestelltes "e" kenntlich gemacht.

Die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen sind fast ausschließlich durch differenzierte Symbole in den Abbildungen dargestellt worden.

Folgende Abkürzungen und Symbole fanden Anwendung:

n	Anzahl der Proben bzw. Versuchstiere		
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert		
s	Streuung		
SP	Signifikanzprüfung		
n.b.	nicht bestimmt		
ns	nicht signifikant	$p \geq 0,05$	○
s	schwach signifikant	$p < 0,05$	◇
ss	signifikant	$p < 0,01$	□
sss	hochsignifikant	$p < 0,001$	△
r	Korrelationskoeffizient		●

- 1) Die histologischen Untersuchungen wurden durch den Wissenschaftsbereich Pathologie ausgeführt. Für die Bearbeitung des umfangreichen Biopsiematerials wird Herrn Prof. Dr. sc. U. Johannsen, Leiter des Wissenschaftsbereiches Pathologie, sowie seinen Mitarbeitern ganz herzlich gedankt.

9. Abkürzungsverzeichnis

AA	Acetacetat	ALD	Aldolase
ALAT	Alanin-Aminotransferase	ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase	a.p.	ante partum
AW	Ausgangswert		
BHB	β -OH-Butyrat	BI	Besamungsindex
BS	Buttersäure		
OPS	Carbamylphosphat-Synthese-ChE		Cholin-Esterase
e	Exponentialfunktion		
FCM	Fettkorrigierte Milch	FES	Freie Fettsäuren
FMBS	Futtermittelbewertungs-	FMS	Fettmobilisationssyndrom
	system	FTQ	FES-Triglycerid-Quotient
GEW	Gesamteiweiß	GGT	gamma Glutamyltransferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase	G-6-PD	Glucose-6Phosphat-Dehydrogenase
ICDH	Isocitrat-Dehydrogenase		
JMB	Jungmastbullen	K _{o/u}	Kontrollgrenze(obere/untere)
KK	Ketonkörper(gesamt)	KG	Kontrollgruppe
KM	Körpermasse	KH	Kohlenhydrate
LAP	Leucin-Arylamidase	LDH	Lactat-Dehydrogenase
L.-Gruppe	Leistungsgruppe		
M I	Milchviehmischfutter I	MFS	Merinofleischschaf
MB	Mastbulle(n)	MPA	Milchproduktionsanlage
MVA	Milchviehanlage	NaB	Na-Butyrat
NNR	Nebennierenrinde	NSBA	Netto-Säuren-Basen-Ausscheidung
NSA	Nicotinsäureamid	NSAA	Nichtsteroidale Analgetika/ Antiphlogistika
NS	Nicotinsäure		
OCT	Ornithin-Carbamyltransferase		
Pa	anorganisches Phosphat	PEQ	Protein-Energie-Quotient
PG	Prostaglandin	p.p.	post partum
r	Korrelationsquotient		
SDH	Sorbit-Dehydrogenase	SMR	Schwarzbuntes Milchrind
T ₃	Triiodthyronin	T ₄	Thyroxin
TG	Triglyceride	T _{o/u}	Toleranzgrenze(obere/untere)
VG	Versuchsgruppe	VT	Versuchstag
W.	Woche	ZTZ	Zwischentragezeit

Literaturverzeichnis

1. Abdouli, H., Schäfer, D.M.(1986): Effects of two dietary niacin concentrations on ruminal fluid free niacin concentrations and on supplemental niacin as source of inoculum on in vitro microbiological growth, fermentative activity on nicotinamide adenine dinucleotide pool size. - J. Anim. Sci. 62, 254 - 262.
2. Adler, J.H., Roberts, S.J., Dye, J.A. (1958): Further observations on silage as possible etiological factor in bovine Ketosis. - Am. J. Vet. Res. 19, 314 - 318
3. Ambo, K., Takahashi, H., Tsuda, T.(1973): Effects of feeding and infusion of short-chain fatty acids and glucose on plasma insulin and blood glucose levels in sheep. - Tohoku J. Agricult. Res. 24, 54 - 62
4. Andersson, L., Lundström, K. (1983): Ketone bodies and glucose in blood and milk as indicators of the energie balance in postparturient cows. - Proceedings of Vth Internat. conference on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12., 149 - 152
5. Andersson, L. (1984): Concentrations of blood and milk ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows in relation to degree of hyperketonemia and clinical signs. - Zbl. Vet. Med. A 31, 683 - 693
6. Andersson, L., Lundström, K.(1984 a): Milk and blood ketone bodies, blood isopropanol and plasma glucose in dairy cows; methodical studies and diurnal variations. - Zbl. Vet. Med. A 31, 340 - 349
7. Andersson, L. Lundström, K. (1984 b): Effect of energie balance on plasma glucose and ketone bodies in blood and milk and influence of hyperketoemia on milk production of postparturient dairy cows. - Zbl. Vet. Med. A 34, 539 - 547
8. Andersson, L., Olsson, T. (1984): The effect of two glucocorticoids on plasma glucose and milk produktion in healthy cows and the therapeutic effect in ketosis. - Nord. Vet.- Med. 36, 13 - 18
9. Andersson, L., Emanuelson, U. (1985): An epidemiological study of hyperketonemia in Swedish dairy cows. Determinants and the relation to fertility. - Prev. Vet. Med. 3, 449 - 462
10. Andersson, L., Lundström, K. (1985): Effect of feeding silage with high butyric acid content on ketone body formation and milk yield in postparturient cows. - Zbl. Vet. Med. A 32, 15 - 23
11. André, F. (1983): Betahydroxybutyrat und Acetacetat in Blut und Milch von laktierenden Kühen. - Proceedings 1. Int. ABC-Konferenz, Schwäb.Hall, 28. 8. - 3.9.

12. Apetjonoka, P., Bruveris, Z. (1977): Dazi histokimiskie hepatocitu raditaji pie akutas eksperimentālas hiperketonemijas jaunlopiem. - LLA Raksti 132, 40 - 46
13. Araya, O., Ford, E.J.H. (1982): The use of a modified bromosulphthalein excretion test for the measurement of hepatic blood flow in calves. - Quart. J. exper. Physiol. Edinburgh 67, 513 - 519
14. Arias, I.M., Fleischer, G., Listowsky, I., Kamisaka, K., Mishkin, S., Gatmaitan, Z. (1975): in: The Hepatobiliary System: Fundamental and Pathological Mechanism. p. 81
15. Asi, T., Mengi, A. (1983): Untersuchungen zur Beziehung zwischen Milchleistung und T_4 -Werten des Serums bei Kühen. Proceedings 1. Int. ABC Konferenz, Schwäb.Hall, 28.8. - 3.9., 392 - 395
16. Athanasiou, N., Phillips, R.W. (1978): Stability of plasma metabolites and hormones in parturient dairy cows. - Amer. J. Vet. Res. 39, 953 - 956
17. Atkinson, T., Fowler, V.R., Garton, G.A., Lough, A.K. (1972): A rapid method for the accurate determination of lipid in animal tissue. - Analyst 97, 562 - 568
18. Bär, H.-P. (1972): Cyclisches AMP und die Wirkung der Hormone. - Chemie in unserer Zeit 6, 87 - 93
19. Baetz, A.L. (1976): The effect of fasting on blood constituents in domestic animals. - Ann. Rech- veter., Paris, 7, 105 - 108
20. Baird, G.D., Heitzman, R.J., Hibbitt, K.G., (1972): Effects of starvation on intermediary metabolism in the lactating cow. A comparison with metabolic changes occurring during bovine ketosis. - Biochem. J. 128, 1311 - 1318
21. Baird, G.D., Heitzman, R.J., Hibbitt, K.G., (Hunter, G.D. (1974): Bovine ketosis: A review with recommendations for control and treatment. - Brit. vet. J. 130, 214 - 220 (part I), 318 - 326 (part II)
22. Baird, G.D. (1977): Aspects of ruminant intermediary metabolism in relation to ketosis. - Biochem. Soc. Transact. 5, 819 - 827
23. Baird, G.D., Heitzman, R.J., Reid, I.M., Symonds, H.W., Lomax, M. (1979): Effects of food deprivation on ketonemia, ketogenesis, and hepatic intermediary metabolism in the non-lactating dairy cows. - Biochem. J. 178, 35 - 44
24. Ballard, F.J., Hanson, R.W., Kronfeld, D.S., Raggi, F. (1968): Metabolich changes in liver associated with spontaneous ketosis and starvation in cows. - J. Nutr. 95, 160 - 173

25. Baum, N. (1986): Ergebnisse des Zuchtprogrammes 1981-1985 und die weiteren züchterischen Aufgaben zur Intensivierung der Rinder-, Schweine- und Schafproduktion. - Tierzucht 40, 97 - 100
26. Beck, Ulrike, Stangassinger, M., Giesecke, D., Meyer, J. (1983): The testing of insulin receptor activity in ruminants. - Proceedings Vth Internat. congress on production disease in farm animals, Uppsala, 10.-12.8., 175-178
27. Beljajev, I.M., (1976): Nekotorye pokazateli krovi, moloka i mochi pri subklinicheskom ketoze korov. Mosk. Vteter. Akad. im. K.I. Skjarbina, Sb. nauc. Tr. Moskva 86, 2, 22 - 25
28. Bell, A.W. (1980): Lipid metabolism in liver and selected tissues and in the whole body of ruminant animals. - Prog. Lipid Res. 19, 117 - 164
29. Belyea, R.L. Coppock, C. Lake, G.B. (1975): Effects of silage diets on health, reproduction and blood metabolites of dairy cattle. - J. Dairy Sci. 58, 1336 - 1346
30. Bekemeier, H., Giessler, A.J., Hirschelmann, R., Vogel, E. (1975): Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese als möglicher Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika/ Antirheumatika. - medikamentum 16, 162 - 167
31. Berg, J.L., Hagen, J.F., Beyer, W.H. (1970): The hypoglycemic effect of propanol. - Horm. metabol. Res. 2, 277 - 281
32. Berglund, Britt, Larson, K. (1983): Milk ketone bodies and reproductive performance in postparturient dairy cows. - Proceedings Vth Internat. congress on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12.8., 153 - 157
33. Bergmeyer, H.U., Bernt, E. (1965): Enzymatische Bestimmung von D-(-) 3-Hydroxybutyrat im Blut. - Enzym. biol. clin. 5, 65 - 67
34. Bethe, W., Schäfer, M. (1973): Zur Brauchbarkeit einiger diagnostischer Methoden zum Nachweis subklinischer Ketose in Milchviehherden. Mh. Vet.-Med., 28, 541 - 545
35. Bines, J.A., Hart, I.C. (1982): Metabolic limits to milk production, especially roles of growth hormone and insulin. - J. Dairy Sci. 65, 1375 - 1389
36. Blaser, E. (1985): Fortschritte in der Therapie des puerperalen Leberkomas und anderer Hepatopathien der Milchkühe. - Tierärztl. Umschau 40, 697 - 701

37. Blum, J.W., Fröhli, D., Moses, W., Wanner, M., Jans, F., Hart, I.C. (1983): Changes of hormones and metabolites during a 24-hour cycle in lactating cows fed different amount of energy. - Proceedings Vth Internat. congress on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12.8., 158 - 161
38. Bogin, E., Sommer, H. (1978): Enzyme profile of healthy and fatty liver cows. - Zbl. Vet. Med. A 25, 458 - 463
39. Bogin, E., Avidar, Y., Davidson, M., Gordin, S., Israeli, B.-A. (1982): Effect of nutrition on fertility and on blood composition in the milk cow. - J. Dairy Res. 49, 13 - 23
40. Booth, N.H., McDonald, L.F. (1982): Drugs affecting the liver. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State Univ. Press, Ames, 5. Ed. 604 - 606
41. Bouchat, J., Doise, F., Paquay R. (1981): Influence of diet and prolonged fasting on blood lipids, ketone bodies, glucose and insulin in adult sheep. - Repro. Nutr. Develop. 21, 69 - 81
42. Bonnacorsi, A., Croce, G.D., Lubas, G.J. (1982): Hepatic steatosis and immunitary deficiencies due to metabolic acidosis in pregnant cows. - Proceedings XIIth World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10.9., Vol I, 508 - 511
43. Braun, J.P., Guelfi, J.F., Thouvenot, J.P., Rico, A.G. (1981): Haematological and biochemical effects of a single intramuscular dose of 6-alpha-methylprednisolone acetate in the dog. - Res. Vet. Sci. 31, 236 - 238
44. Braun, J.P., Bezille, P., Rico, A.G. (1986): Sémiologie biochimique du foie chez les ruminants. - Reprod. Nutr. Develop. 26, 227 - 243
45. Brent, D.J. (1986): The use of hepatic biochemical tests: A clinicians perspective. - Veter. Méd. 81, 130 - 145
46. Brixova, Eva, Dzurikova, Vera (1972): Determination of glycogen, lipids and protein in hepatic needle biopsy. - Clin. Chim. Acta 36, 543 - 548
47. Brockman, R., Saskatoon, P. (1976): Effects of glucagon and insulin on lipolysis and ketogenesis in sheep. - Canad. J. comp. Med. 40, 166 - 170
48. Brockmann, U., Piatkowski, B. (1986): Zur laktations- und leistungsbezogenen Fütterung der Milchkühe. - Tierzucht 40, 55 - 56
49. Brune, K. (1979): Analgetika: Wirkungsweise und Therapiegesichtspunkte. - diagnostik 12, 228 - 234
50. Brumley, P.E., Anderson, M., Tuckley, B., Storry, J.E., Hibbitt, K.H. (1975): Lipid metabolism in the cow

during starvation - induced ketosis.- Biochem. J. 146,
609 - 615

51. Buitkamp, J. (1972): Übersicht über die 10 derzeit wichtigsten Serumenzyme des Rindes. - Vet. med. Diss., Hannover
52. Burckhardt, A., Kautzsch, S. (1986): Tiergesundheitsjahrbuch der DDR 1985. Bd 6, Inst. angew. Tierhyg. Eberswalde
53. Bush, R.S., Milligan, L.P. (1951): zit. nach Kauffold (1975)
54. Cakala, S., Bieniek, K. (1975): Die Bromsulphalein-Clearance und der Totalbilirubinspiegel bei hungernden und durstenden Kühen.-Zbl. Vet. Med. A 22, 605 - 610
55. Cakala, S., Bieniek, K., Albrycht, Anna, Lubiarz, J. (1980): Untersuchungen über die experimentelle Alkalose beim Rind. XIth Internat. congress on diseases of cattle, Tel Aviv. Vol II, 1233 - 1235
56. Caple, I.W., Pemberton, D.H., Harrison, M.A., Halpin, C.G. (1977): Starvation ketosis in pregnant beef cows.- Austral. veter. J. North Melbourne 53, 289 - 291
57. Chilliard, Y., Remond, B., Sauvant, D., Vermorel, M. (1983): Particularités du métabolisme énergétique,- Bull. Tech. C.R.Z.V. Theix, I.N.R.A. 53, 37 - 64
58. Chilliard, Y. (1985): Metabolism of adipose tissue, lipogenesis in the mammary gland and lipoprotein lipase activity in the dairy goat during gestation and lactation. Thesis, Promotion B, Paris, 2. Juli
59. Chilliard, Y., Morand-Fehr, P., Sauvant, D., Bas, P. (1986): Utilisation métabolique des lipides par le ruminant en lactation. - Bull. Techn. C.R.Z.V. Theix I.N.R.A. 63, 81 - 91
60. Chilliard, Y. (1987): Revue bibliographique: Variations quantitatives et métabolisme des lipides dans les tissus adipeux et le foie au cours du cycle gestation - lactation. - Reprod. Nutr. Develop. 27, 327 - 398
61. Chilliard, Y., Flechet, Jeanne (1987): Effects de la Clonidine (alpha-2-antagoniste) sur la lipolyse du tissu adipeux de bovine adulte in vitro. - INRA - 3èmes Journées de Recherches, 26. - 27. Mars, Paris
62. Coenen, M. (1979): Zum Einfluß der Nährstoffversorgung ante und post partum auf die Milchmenge und Milchezusammensetzung sowie spezifische Blutwerte bei Kühen mittlerer und hoher Leistung. - Vet med. Diss. Hannover
63. Collins, R.A. Reid, I.M. (1980): A correlated biochemical and sterological study of periparturient fatty liver in dairy cows.- Res. Vet. Sci. 28, 373- 376

64. Coppock, C.E., Noller, C.H., Wolfe, S.A. (1972): Effect of forage concentrate ratio in complete feeds fed ad libitum on feed intake prepartum and the occurrence of abomasal displacement in dairy cows. - J. Dairy Sci. 55, 783 - 789
65. Cornelius, Ch.E. (1980): Liver function. - In: Kaneko (Ed.) Clinical biochemistry of domestic animals, Academic Press, New York, 201 - 257
66. Cornelius, L.M. (1985): Laboratory evaluation of liver disease in small animals. - Mod. Vet. Practic 66, 461 - 465, 535 - 538
67. Costa, N.D., McIntosh, G.H., Snoswell, A.M. (1976): Production of endogenous acetate by the liver in lactating ewes. - Austr. J. biol. Sci. 29, 33 - 42
68. Couch, J.R. (1968): Fatty liver syndrome. - Feedstuffs 40, 48 - 51
69. Dabbagh, M.N., Fürll, M., Schäfer, M. (1988): Subakute Buttersäurebelastung bei Rindern: 1. Mitt.: Klinische Auswirkungen sowie Einfluß auf den Kohlenhydrat-Fettstoffwechsel und die Leberfunktion bei Jungmastbullen. - Arch. exper. Vet. med. in Druck
70. Dale, H., Vik-Mo (1979): Surforkvalitet og ketose (Silage quality and ketosis). - Norsk Vet. Tidsskr. 91, 219 - 226
71. Dale, H., Vik-Mo, L., Fjellheim, R. (1979): A field survey of fat mobilisation and liver funktion of dairy cows during early lactation. - Nord. Vet. Med. 31, 97 - 105
72. Danilewski, W.M., Wlizio, W.W. (1987): Diagnostika i profilaktika gepatosa molodnjaka krupnowo rogowato skota pri otkorme w spezhosach. - Veterinarija, H. 2, 50 - 52
73. De Beer, G., Trenkle, A., Young, J.W. (1986): Secretion and clearance rates of glucagon in dairy cows. - J. Dairy Sci. 69, 721 - 733
74. van Dijk, S., Wenting, T., Breuking, H.J. (1982): The effect of an inadequate food supply on some metabolites in liver and on serum lipoproteins in high yielding cows. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle. - Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol. I, 512 - 516
75. Dillarco, N.M., Whitehurst, G.B., Beitz, D.C. (1986): Evaluation of Prostaglandin E₂ as a regulator of lipolysis in bovine adipose tissue, - J. Anim. Sci. 62, 363 - 369

76. Dinius, D.A., Simpson, M.E., Marsh, P.B. (1976): Effect of monensin fed with forage on digestion and the ruminal ecosystem of steers. - J. Anim. Sci. 42, 229 - 234
77. Dirksen, G., Drommer, W. (1963): Erfahrungen mit der intravenösen Prednisolon-Behandlung bei der Azetonurie des Rindes. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 70, 479 - 481
78. Dirksen, G., Kaufmann, W. (1966): Azetonämie und Fütterung. - Tierärztl. Umschau 21, 514 - 522
79. Dirksen, G., Fischer, W. (1967): Über die bestandsweise gehäuft auftretende Azetonurie des Rindes. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 74, 508 - 511
80. Dirksen, G. (1977): Verdauungsapparat. - In: Rosenberger: Die klinische Untersuchung des Rindes. - Verlag Paul Parey Berlin und Hamburg, 209 - 304
81. Dirksen, G., Liebich, H.G., Brosi, G., Hagemeister, H., Meyer, E. (1984): Morphologie der Pansenschleimhaut und Fettsäureresorption beim Rind - bedeutende Faktoren für Gesundheit und Leistung. - Zbl. Vet. Med. A, 31, 414 - 430
82. Djurkovic, B. (1977): Abscesses of the liver in fattening young cattle and their economic and pathological significance. - Veterinarski Glasnik 31, 523 - 529
83. Dohoo, J.R., Marin, S.W., Meek, A.H., Sandals, W.C.D. (1983): Disease, production and culling in Holstein-Friesian cows. - I. The data. - Prevent. Vet. Med. 1, 321 - 334
84. Dohoo, I.R., Martin, S.W. (1984): Subclinical ketosis: Prevalence and associations with production and disease. - Can. J. Comp. Med. 48, 1 - 5
85. Doil, G., Harmeyer, J. (1987): Einfluß von N-hydroxymethyl-DL-methionin-Ca auf Milchleistung und ketoserelevante Blutparameter bei bedarfsgerecht und restriktiv gefütterten Milchkühen. - J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr. 57, 262 - 277
86. Duncombe, W.G., (1964): The colorimetric microdetermination of non-esterified fatty acids in plasma. - Clin. Chim. Acta 9, 122 - 125
87. Durfa, G.S., Bartley, E.E., Dayton, A.D., Riddel, D.O. (1983): Effect of Niacin supplementation on milk production and ketosis of dairy cattle, - J. Dairy Sci. 66, 2329 - 2336
88. Düsedau, Katharina (1986): Untersuchungen über den Einfluß der i.v. Infusion von verschiedenen flüchtigen Fettsäuren auf den Gehalt des Blutplasmas an Glukose, an Insulin, an freien Fettsäuren und an Gesamt-alpha-Amino-N bei säugenden Lämmern. - Vet. Med. Dipl.-Arb. Leipzig

89. Ebert, R. (1971): Die Wirkung von heterocyclischen Lipolysehemmstoffen auf die Aktivität der 3'-5'-AMP-Phosphodiesterase. - Med. Diss., Göttingen
90. El Ansari, M.A. (1978): Quantitative Fettbestimmung im Biopsiematerial der menschlichen Leber und Zuverlässigkeit klinisch-biochemischer Parameter für die Beurteilung des Ausmaßes der Leberzellverfettung. - Med. Diss., Marburg
91. Elschner, M. (1985): Die diagnostische Bedeutung der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) bei Tieren. - Vet. Med. Dipl.Arb., Leipzig
92. Emery, R.S., Burg, N., Brown, L.D., Blank, G.N. (1964): Detection, occurrence, and prophylactic treatment of borderline ketosis with propylene glycol feeding. - J. Dairy Sci. 1074 - 1079
93. Etherton, T.D., Ewcock, Christina, M. (1986): Stimulation of lipogenesis in adipose tissue by insulin and insulin like growth factor. - J. Anim. Sci. 62, 357 - 362
94. Eulenberger, K. (1984): Physiologische und pathophysiologische Grundlagen für die Maßnahmen zur Steuerung des Puerperiums beim Rind. - Vet. Med. Diss. B., Leipzig
95. Eulenberger, K., Landsiedel, U. (1978): Zum metaphylaktischen Einsatz des Natriumpropionatpräparates "Osimol^R" im Puerperium bei Jungkühen. - 2. Mitt.: Das Verhalten einiger Serumbestandteile
96. Eulitz-Meder, Cornelia (1984): Stoffwechselreaktionen bei Zwillingssäuglingen auf Infusionen von Propionat und Butyrat. - Vet. Med. Diss., Hannover
97. Grimm, B. (1964): Die Beeinflussung des Fetttransportes aus dem Blut durch Nicotinsäure. - Med. Diss., Erlangen-Nürnberg
98. Farries, E. (1971): Kritische Überlegungen zu Retention und Mobilisierung im graviden und laktierenden Organismus. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 470 - 473
99. Farries, E. (1979): Fruchtbarkeit als ernährungsbedingter Leistungsbereich bei der Milchkuh. - Landbauforschung Völkerode 29, H. 2., 69
100. Farries, E. (1981): Fütterung vor und nach dem Abkalben. - Züchtungskde., 53, 460 - 471
101. Farries, E. (1982): Stoffwechselstörungen und ihr Einfluß auf die Zusammensetzung der Milch. - Proceedings XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol. I, 539 - 546

102. Farries, E. (1984): Möglichkeiten zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Rind. - Kraftfutter 67, 360 - 361, 364 - 365
103. Feklistov, M.N. (1967): Kliniko-biochimiceskie dannye pri acetonemii i ketosach molocnych korov. - Veterinarija 45, H. 5, 83 - 85
104. Felfe, W. (1987): Zentrale Konferenz des Veterinärwesens der DDR 1. und 2. Okt., Leipzig
105. Fichtner, R., Bethe, W., Schäfer, M. (1977): Versuch einer Ketoseprophylaxe durch Fütterungsanalyse und medikamentelle Substitution. - Mh. Vet.-Med. 32, 668 - 672
106. Fiedler, J., Burckhardt, A., Illies, K., Wötzel, M. (1987): Die Verantwortung der Tierärzte für die umfassende Intensivierung der Tierproduktion. - Mh. Vet.-Med. 42, 617 - 620
107. Filar, J. (1979): Über den Gehalt an β -Hydroxybutyrat, Azetazetat und Azeton im Blut von gesunden und an Ketose erkrankten Kühen. - Wien. tierärztl. Mschr. 66, 377 - 380
108. Filar, J. (1982): Experimentelle Untersuchungen und Feldversuche zur Erforschung alimentärer Ketosen bei Kühen. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9. Vol. I, 446 - 450
109. Flach, D., Dzapo, V., Wassmuth, R. (1984): Stoffwechselparameter als Indikatoren für die Leistungsveranlagung von Rindern. - 1. Beziehungen von Schilddrüsenhormonen, Insulin, Kreatin-Kinase, Glutamat-Dehydrosenase und Glutathion-Reduktase zu Kriterien der Milchleistung. - Tierzüchtung, Züchtungsbiol. 101 (3), 1988 - 197
110. Flachowsky, G., Matthey, Maria, Ochrimenko, W.I. (1988a): Influence of dietary niacin on volatile fatty acids in rumen liquid of sheep and rumen dry matter degradability of untreated and ammonia-treated wheat straw. - Arch. Anim. Nutr. 38, 99 - 108
111. Flachowsky, G., Matthey, Maria, Richter, G., Hennig, A. (1988b): Effect of dietary choline on volatile fatty acids in rumen liquid of sheep and rumen dry matter degradability of untreated and ammonia-treated wheat straw. - Arch. Anim. Nutr. 38, 109 - 117
112. Flasshoff, F.H. (1974): Klinisch-chemische Blutuntersuchungen bei Rindern und Behandlungsversuche mit dem Ornithin-Asparat-Präparat HVM 20 und Catosal zur Verminderung von Fruchtbarkeits- und Gesundheitsstörungen. - Vet. Med. Diss., Hannover
113. Folch, J., Lees, M., Sloane-Stanley, G.H. (1957): A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. - J. Biol. Chem. 226, 497 - 509

114. Franken, F.H. (1973): Die Behandlung des Coma hepaticum . - Med. Mschr. 27, 386 - 389
115. Frerking, H. (1981): Ergebnisse der Faktorenanalyse bei Kühen mit "Leberschäden" und linksseitiger Labmagenverlagerung . - Dtsch., tierärztl. Wschr. 88. - 359 - 362
116. Frerking, H. (1984): Möglichkeiten und Grenzen der Therapie von Leberschäden des Rindes. - Prakt. Tierarzt 66, 133 - 115
117. Frerichs, H., Creutzfeldt, W. (1971): Physiologische und pharmakologische Beeinflussung der Insulinskretion . - Med. Klinik, 66, 1039 - 1045
118. Freudiger, U. (1972): Diagnostik von Lebererkrankungen bei Kleintieren. - Schweiz. Arch. Tierheilkunde 114, 49 - 56
119. Frings, C.S., Dünn, R.T. (1970): A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phospho-Vannillin reaction. - Am. J. Clin. Path. 53, 89 - 91
120. Fronk, T.J., Schultz, L.H. (1979): Oral nicotinic acid as a treatment for ketosis. - J. Dairy Sci. 62, 1804 - 1807
121. Fronk, T.J., Schulz, L.H., Hardie, A.R. (1980): Effect of disperiod overconditioning on subsequent metabolic disorders and performance of dairy cows. - J. Dairy Sci. 63, 1080 - 1090
122. Füllgraff, G., Palm, D.(Edrs.): Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. - 4. Aufl. 1982, G.-Fischer Verlag Stuttgart
123. Fürll, M. (1977): Ergebnisse fünfmonatiger Stoffwechseluntersuchungen in einer industriemäßig produzierenden Rindermastanlage, - FTA-Abschlußarbeit, Leipzig
124. Fürll, Brigitta, Fürll, M. (1977): Untersuchungen zum Verhalten einiger Substrate des Kohlenhydratstoffwechsels des Läuferschweines unter den Bedingungen des Glucocorticosteroid-Hochstandes sowie des Glucocorticosteroid-Tiefstandes. - Vet. Med. Diss., Leipzig
125. Fürll, M., Lippmann, R. (1977): Zum Verhalten der Blutglukosekonzentration von Lämmern bei Konzentratfütterung und bei Nahrungsentzug. - Mh. Vet.-Med. 32, 254 - 256
126. Fürll, M., Garlt, C., Lippmann, R. (1981): Klinische Labordiagnostik. - Hirzel-Verlag, Leipzig

127. Gaál, T. (1983): A bötejelo tehenek zsirmobilizacios betegsegenek (zsirmajszindromajanak) aktana, korfejlödese es megelözesenek lehetösegei. - Vet. Med. Diss. B., Budapest.
128. Gaál, T., Reid, J.M., Collins, R.A., Roberts, C.J., Pike, B.V. (1983a): Comparison of biochemical and histological methods of estimating fat content in liver of dairy cows. - Res. Vet. Sci. 34, 245 - 248
129. Gaál, T., Roberts, C.J., Reid, J.M. (1983b): Blood composition and liver fat in post parturient dairy cows, - Vet. Rec. 113, 53 - 54
130. Gajdos, A., Gajdos-Török, M., Horn, R. (1975): Effet preventif et curatif de la (+)-catechine sur les perturbations biochimiques et histologiques du foie provoquées chez le rat par l'ethanol. - New Trends in the Therapy of liver diseases. - Int. Symp. Tirrenia 1974, 144 - 120 (Karger, Basel)
131. Gajdosik, D., Szabova, E. (1984): Vhodnost stanovenia močovomy a kyslosti ulieva na posudenie proteinovej vyzvy dojnic. - Vet. Med. Praha, 29, 329 - 336
132. Galfi, P., Veresgyhazy, T., Neogrady, S., Kutas, F. (1981): Effect of sodium n-butyrate on primary ruminal epithelial cell culture. - Zbl. Vet. Med. A 28, 259 - 261
133. Galfi, P., Neogrady, S., Kutas, F., Vresegyszaszy, T. (1983): Keratinization of cultured ruminal epithelial cells treated with butyrate and lactate. - Zbl. Vet. Med. A 30, 775 - 781
134. Ganavay, J.R. (1971): Obesity predisposes to pregnancy toxemia (ketosis) in guinea pig. - Lab. Anim. Sci. 21, 40 - 43
135. Garibay-Vila, M.E. (1978): Einfluß der Energie und Eiweißversorgung in der Hochträchtigkeit auf das Stoffwechsel- und Fruchtbarkeitsgeschehen bei Milchrindern. - Vet. Med. Diss., Hannover
136. Gerber, H., Martig, J., Straub, R. (1973): Enzymuntersuchungen im Serum von Großtieren im Hinblick auf Diagnose und Prognose. - Tierärztl. Prax. 1, 5 - 18
137. Gerber, H. (1975): Enzymdiagnose. - In: Schebitz, H., Brass, W., (Edrs) Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende. - Verlag Paul Paray, Berlin-Hamburg
138. Gerber, H. (1980): Klinische Bedeutung von Leberkrankheiten. - Prakt. Tierarzt 61, 31 - 36
139. Gerisch, V. (1974): Untersuchungen über die Brauchbarkeit einiger klinisch-chemischer Methoden zur Diagnostik subklinischer, fütterungsbedingter Lebererkrankungen des Rindes im Herdenmaßstab. - Vet. Med. Diss., Berlin

140. Gerloff, B.J., Herd, Th.H., Emery, R.S. (1986): Relationship of hepatic lipidosis to health and performance in dairy cattle, - J. Am. vet. med. Ass. 188, 845 - 850
141. Gerok, W. (1987): Ikterus. - In: Hepatologie, Ed. W. Gerok, 49 - 63. - Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
142. Gibson, C.D., Kansene, J.B., Mather, E.C., Erickson, R. (1982): Computerized herd health records for dairy cattle. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol. I, 647 - 653
143. Giesecke, D. (1983): Nicotinsäure oder Nicotinamid? Biochemische Bedeutung der Vitamere und Wirkungsunterschiede im Stoffwechsel. - Übersichten zur Tierernährung, 11, 133 - 154
144. Giesecke, D., Meyer, J., Veitinger, W. (1983): Plasma insulin level and insulin response in high-yielding dairy cows at the onset of lactation. - Proceedings V th Int. congress on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12. 8., 170 - 173
145. Giesecke, D. (1986): Insulin deficiency and metabolic disorders in high-yielding dairy cows. - J. South Afr. Vet. Ass. 57, 67 - 70
146. Giesecke, D. (1987): Probleme des Energiestoffwechsels, Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung; Beihefte Z. Tierphysiol. Futtermittelkunde, Verlag Paul Paray Hamburg und Berlin, 7 - 9
147. Giesecke, D., Meyer, J., Graf, J., Kosak, F. (1987): Stoffwechselbelastung, Freie Fettsäuren und Ketogenese bei Kühen mit hoher Milchleistung. - Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung. - Beihefte Z. Tierphysiol. Futtermittelkunde, Verlag Paul Paray, Hamburg und Berlin, 10 - 19
148. Giesecke, D., Stangassinger, M., Veitinger (1987c): Plasma-Insulin und Insulinantwort bei Kühen mit hoher Milchleistung. - Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung. - Beihefte Z. Tierphysiol. Futtermittelkunde, Verlag Paul Paray, Hamburg und Berlin, 20 - 30
149. Giesecke, D., Meyer, H., Loibl, G. (1987e): Lipidmobilisation und Fettsäuremuster bei Kühen mit hoher Milchleistung. - Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung. - Beihefte Z. Tierphysiol. Futtermittelkunde, Verlag Paul Paray, Hamburg und Berlin, 43 - 56
150. Giesecke, D., Abdo, M.S., Radtke, J. (1987d): Plasma-cholesterin und Glucosetoleranz bei Kühen mit hoher Milchleistung. - Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung. - Beihefte Z. Tierphysiol. Futtermittelkunde, Verlag Paul Paray, Hamburg und Berlin, 31 - 42

151. Giesecke, D., Stangassinger, M., Thewis, W. (1987f): Insulinresistenz, Insulinclearance und Lipolyse bei normalen und fetten Kühen. - Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung. - Beihefte Z. Tierphysiol. Futtermittelkunde, Verlag Paul Paray, Hamburg und Berlin, 57 - 69
152. Giesecke, D., Wiemayr, S., Ertl, A. (1987g): Plasma-glyceride, Insulinspiegel und Affinität der Insulinrezeptoren auf Erythrozyten bei Kühen mit hoher Milchleistung. - Fortschritte in der Tierphysiologie und Tierernährung. - Beihefte Z. Tierphysiol. Futtermittelkunde, Verlag Paul Paray, Hamburg und Berlin
153. Gill, W., Mitchell, G.E., Boling, J.A., Tucker, R.E., Schelling, G.T., De Gregorio, R.M. (1985): Glucagon influence on gluconeogenesis and oxidation of propionic acid and threonine by perfused ovine liver. - J. Dairy Sci. 68, 2886 - 2894
154. Glaser, U. (1974): Blutserumuntersuchungen in der Hochträchtigkeit zur Frühdiagnose subklinischer Stoffwechselstörungen und Metaphylaxe puerperaler und postpuerperaler Gesundheits- und Fruchtbarkeitsstörungen. - Vet. Med. Diss., Hannover
155. Glawischnig, E. (1962): Erfahrungen mit einigen zur Leberfunktionsprüfung empfohlenen Methoden bei Schwein und Rind. - Wien, tierärztl. Mschr. 49, 727- 738
156. Glawischnig, E. (1969): Vermehrter Buttersäuregehalt in der Ration als Ursache einer Bestandsazetonurie. - Wien. - tierärztl. Mschr. 56, 201 - 204
157. Glawischnig, E. (1971): Wirkung des Versuchspräparates B 6518 auf die Chymotrypsin-, Trypsin-, alpha-Amylase und Bilirubinausscheidung beim Rind und Schwein. - Prüfbericht über Bykahepar^R. - Byk Gulden, Lomber, Chem. Fabrik GMBH Konstanz
158. Glawischnig, E. (1976): Behandlungsversuche mit Novacoc^R bei Rind und Schwein. - Wien, tierärztl. Mschr. 63, 56 - 59
159. Goranov, H. (1982): Ketose bei Hochleistungskühen in der Volksrepublik Bulgarien. - Center Sci., Techn. and Econ. Inform., Sofia
160. Görner, R. (1978): Klinisch-chemische Untersuchungen zur Beurteilung der Versorgungslage mit verdaulichem Rohprotein und Energie bei Milchkühen - ein Beitrag zur Stoffwechselüberwachung. - Vet. Med. Diss., Berlin
161. Göschke, H., Girard, J., Stahl, M. (1976): Der Stoffwechsel bei vollständigem Fasten. - Unterschiedliches Verhalten bei Männern und Frauen sowie Normalpersonen und Adipösen. - Klin. Wschr. 54, 527 - 533

162. Graf, F. (1984): Metabolism and endocrinology in high yielding dairy cows. - Züchtungskunde 56, 344 - 350
163. Gregorovic, V., Jazbec, J., Skusek, F. (1977): Resultati 11-godisnjeg rada na dispanzerizaciji krava umzara u SR Sloveniji. - Vet. Glasnik 31, 89 - 100
164. Gregorovic, V., Klemenc, N., Jazbec, I., Zust, J., Skusek, F., Vospernik, P. (1977): Dijagnostika i preventiva subklinickih oblika metaboličkih i deficitarnih oboljenja u stadima krava muzara (dispanzerizacija). - Veter. Glasnik, Beograd 31, 2, 79 - 87
165. Gressner, A.M. (1985): Pathobiochemische und klinisch-chemische Diagnostik der hepatogenen Enzephalopathie und des Coma hepaticum- Lab. med. 9, 231 - 239
166. Grizard, J., Balage, M., Manin, M. (1986): Controle hormonal du metabolisme hepatique chez les ruminants. - Reprod. Nutr. Develop 26, 245 - 257
167. Gröhn, Y., Lindberg, L.A., Bruss, M.L., Farver, T.B. (1983): Fatty infiltration of liver in spontaneously ketotic dairy cows. - J. Dairy Sci. 66, 2320 - 2328
168. Gröhn, Y. (1985): Liver function and morphology associated with fatty liver and ketosis in dairy cows. - Vet. Med. Diss., Helsinki
169. Gröhn, Y. (1985): Propionate loading test for liver function in spontaneously ketotic dairy cows. - Res. veter. Sci. 39, 24 - 28
170. Gröhn, Y., Saloniemä, H., Syväjärvi, J. (1986): An epidemiological and genetic study on registered diseases in Finnish Ayrshire cattle. - III. Metabolic Acta vet. Scand. 27, 209 - 222
171. Grün, E. (1976): Enzymdiagnostik bei Stoffwechselstörungen von Milchkühen - Möglichkeiten und Grenzen; Tierhyg. - Information S.H., Eberswalde 8, 147 - 173
172. Grün, E., Brenner, K.-V. (1976): Struktur, Stoffwechsel und Wirkung der Prostaglandine, - Mh. Vet.-Med. 31, 632 - 639
173. Gründer, H.D. (1974): Diagnose und Therapie der Leberkrankheiten beim Rind. - Prakt. Tierarzt, coll. vet. 12 - 16
174. Gründer, H.D., Klee, W. (1974): Wirkungsvergleich von Kortikosteroiden (Dexamethason, Flumethason, Thiamcinolon) bei der Azetonämie des Rindes. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 349 - 604

175. Gründer, H.-D. (1976): Die diagnostische Bedeutung einiger Serumfermente (CPK, Gamma-GT, GLDH, ICDH) beim Rind. - Congr. int. Maladies Betail, Paris 9 2, 625 - 632
176. Gründer, H.-D. (1978a): Nutzen und Gefahren der Kreislauf- und Leberschutztherapie beim Rind. - Prak. Tierarzt 59, 39 - 42
177. Gründer, H.-D. (1978b): Therapieprinzipien. - In: Krankheiten des Rindes (Ed. Rosenberger, G.) Verlag Paul Paray, Berlin, Hamburg, New York
178. Gürtler, H. (1988): Das Fettmobilisationssyndrom des Rindes. - In: Rossow, N., Horvath, Z. (Hgb.) Innere Krankheiten der Haustiere, Bd. II Funktionelle Störungen. - G. Fischer-Verlag, Jena
179. Haas, Ch.L., Eness, P.G. (1985): Bovine fatty liver syndrome. - Amer. J. vet. Res. 46, 108 - 111
180. Hacker, Ulrike, Siering, W. (1978): Möglichkeiten der Frühdiagnose von Stoffwechselstörungen bei Hochleistungskühen während der Trächtigkeit und nach dem Abkalben. - Vet. Med. Diss., Berlin
181. Härtel, U. (1974): Blutserumuntersuchungen auf Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und Cholesterin sowie Metaphylaxe der Fortpflanzungsstörungen des Rindes mit Aristolochia miniplex, Tonophosphan und einem Vitamin AE-Präparat, - Vet. Med. Diss., Hannover
182. Haller, H., Hahnefeld, M., Jaroß, W. (1983): Hauptwege der endogenen und exogenen Fettsäuren und Triacylglyceride im Organismus. - In: Lipidstoffwechselstörungen, Diagnostik, Klinik und Therapie. - G. Fischer-Verlag Jena
183. Halse, K., Howe, K., Ertzaas, P. (1983): A biological definition of ketonaemia in cows. - Proceedings. - Vth Int. conference on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12. 8., 137 - 140
184. Hapke, H.-J. (1981): Leberschäden bei Intoxikationen. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 88, 148 - 153
185. Harmeyer, J., v. Grabe, C. (1981): Der Einfluß hoher Leistungen auf die Ketogenese bei Milchkühen und die Wirkung einer Niacinzulage. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 88, 401-404
186. Haraszti, J., Szenci, O., Baksai-Horvath, E., Solti, M. (1980a): Peripartal blood profile studies in high production dairy cows with special regard to reproductive reactivation. - Acta vet. Hung. 28, 197 - 207

187. Haraszti, J., Szenci, O., Bardos, A., Baksai-Horvath, E. (1980c): Studies on dietary influence on the health state of preparturient cows in two herds. - Acta vet. Hung. 28, 189 - 195
188. Haraszti, J., Szenci, O., Solti, L., Fordor, E., Törös, J. (1980c): Studies of the so-called "Partus Syndrome" of dairy cows. - Acta Vet. Hung. 28, 419 - 432
189. Haraszti, Huszenicza, G., Molnar, M., Horkai, B. (1982): Veränderungen gewisser metabolischer Blutparameter ante partum und ihre Bedeutung zur Vorhersage der postpartalen Fortpflanzungschancen, - Dtsch. tierärztl. Wschr. 89, 353 - 392
190. Haraszti, J., Huszenicza, G., Molnar, L., Solti, L., Cernus V. (1984): A petefeszék elles utáni funkcióbá lendülesenei vizsgálata egészzseges, valamint subklinikai anyagcsere-elváltozasokat (un. zsirmajszindromat, primer ketosist) mutató szarvasmarhakon. - Mag. All. Lapja 39, 267 - 269
191. Hart, J.C., Bines, J.A., Morant, S.V., Ridley, J.L. (1978): Endocrine control of energy metabolism in the cows: Comparison of the levels of hormones (prolactin, growth hormone, Insulin and thyroxine) and metabolites in the plasma of high and low yielding cattle at various stages of lactation. - J. Endocr. 77, 333 - 345
192. Hartmann, T. (1969): Die Hemmung der lipolytischen Wirkung von Katecholaminen, Polypeptiden und cAMP durch Propranolol und Nicotinsäure in vitro. - Vet. med. Diss. München
193. Harvey, R.B., Lonering, S.L., Bailey, E.M., Nomman, J.O. (1984): The influence of multiple liver biopsies on hematologic and serum biochemical values of sheep. - Cornell Vet. 74, 322 - 330
194. Haydn, Gabriele (1974): Korrelation zwischen klinischen Parametern und histologischen Detailbefunden in Leberbiopsiezylindern. - Med. Diss. Heidelberg
195. Heitzman, R.J., Hibbitt, K.G., Mather, I. (1971): The effects of thyroxine on hepatic gluconeogenesis and ketogenesis in dairy cows. - Eur. J. Biochem. 21, 411 - 415
196. Hennekeuser, H.H. (1974): Zur Diagnostik von Lebererkrankungen. - Hippokrates 45, 325 - 353
197. Henriksen, B., Jönsson, G., Pehrson, B. (1977): Lipid pattern, glucose concentration and ketone body level in the blood of cattle. - Variations with age, stage lactation and between group of half sisters. - Zbl. Vet. Med. A, 24, 89 - 93

198. Henseler, G., Jentzsch, W., Schiemann, R., Wittenburg, N. (1973): Die Verwertung der Futterenergie für die Milchproduktion. - 6. Mitt. - Der Energieansatz von Hochleistungskühen in der Endphase der Trächtigkeit. - Arch. Tierernährung 23, 353 - 384
199. Henseler, G., Jentzsch, W. (1973): Die Verwertung der Futterenergie für die Milchproduktion. - 7. Mitt. - Ergebnisse über Energiegehalt und chemische Zusammensetzung von Konzeptionsprodukten und Milchdrüsen aus Energieumsatzmessungen an Hochleistungskühen. - Arch. Tierernährung 23, 567 - 579
200. Herdt, T.H., Stevens, B.J., Linn, J., Larson, V. (1981): Influence of ration compositions and energy balance on blood β -hydroxybutyrate (ketone) and plasma glucose concentrations of dairy cows in early lactation. - Am. J. Vet. Res. 42, 1177 - 1180
201. Hermisson, Chr. (1974): Leberschäden in der Rinderpraxis. - Prakt. Tierarzt 55, 617 - 620
202. Hermisson, Chr. (1975): Zur Therapie von Rinderhepatosen. - Prakt. Tierarzt 56, 469 - 471
203. Herdt, T.H., Gerloff, B.J. (1982): Hepatic lipidosis and liver function in 49 cows with displaced abomasus. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol. I, 522 - 526
204. Herdt, Th.H., Goeders, L., Liesman, J.S., Emery, R.S. (1983): Test for estimation of bovine hepatic lipid content. - J. Am. Vet. Med. Ass. 182, 953 - 955
205. Hibbitt, K.G. (1979): Bovine ketosis and its prevention. - Vet. Rec. 105, 13 - 15
206. Hibbitt, K.G. (1982): The genesis of ketosis. - In: Veterinary pharmacology and therapeutics. - Booth, N.H., Mc Donald, L.E. (Edrs.), Iowa states university press, Ames
207. Higgins, J., Anderson, W.S. (1983): Fat cow syndrome in a British dairy herd. - Vet. Rec. 12, 461 - 463
208. Hoang von Hoan (1984): Untersuchungen zum Säure-Basen-Status im Blut, im Erythrozytenhämolysat und im Harn bei alkalisch belasteten Rindern. - Vet. med. Dipl. Arb. Leipzig
209. Hodson, H.H., Mc Gilliard, A.D., Jacobson, N.L., Allen, R.S. (1965): Metabolic role of rumen mucosa in absorption of butyrate. - J. Dairy Sci, 48, 1652 - 1656
210. Hoepfner, G. (1976): Vergleichende Betrachtung histologischer und histochemischer Untersuchungen an Leberpunktionen von Schlachtkühen mit Werten von Enzymaktivitäten und Gesamtcholesterin im Blutserum. - Vet. Med. Diss., München

211. Hoffmann, L., Schiemann, R., Jentsch, W., Henseler, G. (1984): Die Verwertung der Futterenergie für die Milchproduktion. - 10. Mitt. Energienormen für Milchkühe. - Arch. Tierernährung, 24, 245 - 261
212. Holtenius, P., Jaccobsson, S. O. (1964): Studies on liver diseases in ruminants. - Nord. Vet. Med. Suppl. I. 415 - 419
213. Horvath, Z., Kajtar, J., Gaál, T. (1981): Die Behandlung von Lebererkrankungen bei Rindern und Schafen mit Bykahepar. - Tierärztl. Umschau 36, 276 - 287
214. Hove, K. (1978): Insulin secretion in lactating cows: Responses to glucose infused intravenously in normal, ketonemic and starved animals. - J. Dairy Sci., 61, 1407 - 1473
215. Hove, K., Halse, K. (1983): Energie metabolism in ruminants with special emphasis on ketosis and fertility. - Proceedings V th World congress on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12. 8., 115 - 123
216. Huhn, J.E. (1961): Leberfunktionsstörungen und Leberfunktionsproben beim Rind. - Zbl. Vet. Med. 8, 842 - 847
217. Husveth, F., Karsai, F., Gaál, T. (1982): Egyes lipidösszetevők változása a tejelő tehenek verplazmájában és májszövetében az elles körnűli időszakban. - Magyar, AÖ Lapja, 37, 689 - 696
218. Huth, F.-W., Schutzbar, W. (1981): Zur Frage des Laktationsverlaufes beim Rind. - Der Tierzüchter 33, 286 - 288
219. Ibrishimov, N. (1964): Vlijanie na ckraneneto sus silaz vurchn ketonurijata u krovite i nazin za pejnoto dokaz. - Naucni Ar. vet. inst. Sofia 12, 261 - 266
220. Illek, J., Spurny, O., Lebeda, M (1970): Development of ketonaemia in calves during postnatal ontogenesis. - Acta Vet. Brno, 39, 251 - 256
221. Irle, U. (1975): Überprüfung der Vorsorgeuntersuchung und Metaphylaxe beim Rind auf ihre praktische Anwendbarkeit in 23 landwirtschaftlichen Betrieben im Großraum Stuttgart. - Vet. Med. Diss., Hohenheim
222. Jahn, W. (1957): ACTH und Glukokortikoide. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 64, 446 - 450
223. Jacobi, U., Stukas, R., Glatzel, E. (1983): Experimentelle Untersuchungen mit intraruminal infundierter Natronlauge beim Rind. - Mh. Vet. Med. 38, 644 - 649
224. Jacobi, U., Rossow, N., Lemke, B., Staufenbiel, R., Boretius, B. (1985): Einfluß ernährungsbedingter Störungen der Milchkuh auf Lebendmasseentwicklung und Milchinhaltsstoffe. - Tierzucht 39, 223 - 226

225. Jacobi, U., Lembke, B., Kirst, E., Staufienbiel, R., Rossow, N. (1987): Zum Informationsgehalt von Milchinhaltsstoffen für die Beurteilung des Energie- und Fettstoffwechsels der Milchkuh. - Berichte der Humboldt-Uni. Berlin, 7, H. 11, 50 - 55
226. Jagoš, P., Illek, J., Boda, J. (1982): Control of production and metabolic diseases in dairy cattle. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol I, 654 - 658
227. Jagoš, P. (1984): Ergebnisse der Stoffwechselüberwachung von Rinderbeständen in der CSSR. - Wiss. Tagung "Diagnostik und Therapie innerer Krankheiten landwirtschaftlicher Nutztiere", Leipzig, 17. Mai, Tagungsband, 45 - 60
228. Jaksch, W. (1974): Diagnose und Therapie von Leberkrankheiten bei Kleintieren. - Wien.tierärztl. Mschr. 61, 127 - 137
229. Jaster, E.H., Harnell, G.F., Hutjens, M.F. (1983a): Feeding supplemental niacin for milk production in six dairy herds. - J. Dairy Sci. 66, 1046 - 1051
230. Jaster, E.H., Bell, D.F., Mc Pherron, T.A. (1983b): Nicotinic acid and serum metabolite concentrations of lacting dairy cows fed supplemental niacin. - J. Dairy Sci. 66, 1039 - 1045
231. Jendrassik, L., Grof, P. (1938): Vereinfachte photometrische Bestimmung des Blutbilirubins. - Biochem. Z. 297, 81 - 89
232. Joassart, J.M. (1970): Etude de l'influence du jeune sur les teneurs en acides aminés libres du plasma sanguin chez le mouton. - Z. Tierphysiol. Tierernährung und Futtermittelkunde 36, 205 - 210
233. Johannsen, U. (1983): Untersuchungen zum Vorkommen degenerativer Leberveränderungen bei Rindern. - Wiss. Z. KMU Leipzig, Math.-Nat. R. 32, H 3, 305 - 313
234. Johannsen, U., Schäfer, M., Uhlig, A. (1988): Untersuchungen zur Leberfunktion der Milchkühe im peripartalen Zeitraum. - 3. Mitt.: Vorkommen und Dynamik von Lipideinlagerungen in der Leber. - Arch. exper. Vet. med. 42, 109 - 118
235. Jones, B.J. (1986): The use of the hepatic biochemical tests: A clinician's perspective. - Vet. Med. 81, 130 - 145
236. Juhasz, B. (1980): Zur Entwicklung des Pankreas beim Ferkel, seine Enzymproduktion und die Brauchbarkeit von Bykahepar. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 87, 445 - 449

237. Kaiser, H. (1973): Cortisenderivate in Klinik und Praxis.
- Georg Thieme Verlag Stuttgart
238. Kammula, R.G. (1976): Effect of experimentally induced hyperketonemia on glucose metabolism of ovine brain in vivo. - Amer. J. veter. Res. Schaumburg, III, 37, 935 - 938
239. Kanoe, M., Izuda, Y., Kemi, M., Toda, M., Hara, Y. (1979): Leberabszesse bei Mastbullen.-- Jap. J. Veter. Sci. 41, 73 - 76
240. Kapp, P., Pethes, G., Zsiros, M., Schuster, Z. (1979): Adatok a nagyhozamu tejelő szarvasmarhak zsirmajszindrómájának korfejlődéséhez. - Beiträge zur Pathogenese des Fettlebersyndroms bei hochproduktiven Milchkühen. - Magyar Aa. Lapja 34, 458 - 468
241. Karg, H., Schams, D., Mayer, H. (1988): Endokrine Grundlagen der Laktation und Nährstoffverteilung. - BST-Symp. Nov. 1987, Braunschweig, Sonderheft (Hrsg. F. Ellendorff, E., Farries, H.-J., Oslage, K., Rohr, D. Schmidt)
242. Karsai, F., Gaál, T. (1980): Possibilities of the diagnosis and prognosis of hepatic diseases in dairy farms. - Mag. All. Lapja 35, 742 - 748
243. Karsai, F., Gaál, T. (1983): Zur Ursache und Pathogenese der Lipidmobilisationskrankheit der Milchkühe. - 14. Wiss. Tagung der STV, Leipzig, 16. und 17. 2., Tagungsband, 393 - 411
244. Karsai, F., Schäfer, M. (1984): Diagnostische Erfahrungen bei metabolisch bedingten Leberkrankheiten der Milchkühe. - Mh. Vet. Med. 39, 181 - 186
245. Karsai, F. (1985): Krankheiten der Leber und der Gallenwege. - In: Rossow, N., Horvath, Z. (Edrs.): Innere Krankheiten der Haustiere; Band I: Organkrankheiten. - G. Fischer-Verlag Jena, 196 - 246
246. Karsai, F., Gaál, T. (1987): Änderung gewisser Kennwerte des Fettstoffwechsels bei Milchkühen in geburtsnahen Zeitraum. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 94, 264 - 268
247. Kauffold, P. (1974): Strukturen und Funktion der Pansen-schleimhaut erwachsener Wiederkäuer und ihre Beeinflussung durch Ernährungsfaktoren. - In: Piatkowski, B.: Nährstoffverwertung beim Wiederkäuer. - G. Fischer Verlag Jena
248. Kauffold, P. (1975): Strukturen und Funktion der Pansen-schleimhaut und ihre Beeinflussung durch Nahrungsfaktoren. - Diss. B. - Akad. Landwirtschaftswiss. DDR, Berlin

249. Kauffold, P., Voigt, J., Herrendörfer, G. (1977): Untersuchungen über den Einfluß von Ernährungsfaktoren auf die Pansenschleimhaut. - 3. Mitt.: Schleimhautzustände nach Infusion von Propion-, Essig- und Buttersäure. - Arch. Tierernährung 27, 201 - 211
250. Kaufmann, W., Lotthammer, K.-H., Lüpping, W. (1982): Zum Einfluß eines verminderten Proteingehaltes der Ration (über Verwendung von geschütztem Protein) auf Milchleistung und einige Blutparameter als Kennzeichen der Leberbelastung. - Z. Tierphysiol., Tierernährung und Futtermittelkunde 47, 85 - 101
251. Kauppinen, K. (1983a): Prevalence of bovine ketosis in relation to number and stage of lactation. - Acta vet. Scand. 24, 349 - 361
252. Kauppinen, K. (1983b): Correlation of whole blood concentrations of acetoacetate, β -OH-butyrate, glucose and milk yield in dairy cows as studied under field conditions. - Acta vet. scand. 24, 337 - 348
253. Kauppinen, K. (1984a): ALAT, AP, ASAT, GGT, OCT activities and urea and total bilirubin concentrations in plasma of normal and ketotic dairy cows. - Zbl. Vet. Med. A 31, 567 - 576
254. Kauppinen, K. (1984b): Annual milk yield and reproductive performance of ketotic and non ketotik dairy cows. - Zbl. Vet. Med. A 31, 694 - 704
255. Kauppinen, K. (1983c): Influence of bovine ketosis and liver damage on reproductive performance and annual milk yield. - Proceedings, V th Internat. congress on production diseases of farm animals Uppsala, 10. - 12. 8., 124 - 128
256. Kelly, J.M. (1976): Blood hydroxy-butyrate levels as an indicator of the nutritional status of dairy cattle. - Congr. intern. Maladies, Betail, Paris 2, 601 - 607
257. Kelly, J.M. (1977): Changes in serum β -hydroxybutyrate concentrations in dairy cows kept under commercial farm conditions. - Vet. Rec., London 101, 499 - 502
258. Kelly, J.M., Whitaker, D.A. (1982): A dairy herd health and productivity service. - Proceedings XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam 7. - 10.9., Vol, I, 659 - 664
259. Klinger, W. (1977): Arzneimittelnebenwirkungen. - Fischer Verlag, Jena

260. Kratzsch, J. (1984): Methodische Beiträge zur kompetitiven Proteinbindungsanalyse und zum Radioimmunoassay für die Bestimmung von Cortisol und Corticosteron im Serum bzw. Plasma einiger landwirtschaftlicher Nutztiere. - Diss. A, Leipzig
261. Koch, C.D. (1979): Diagnostik akuter und chronischer Leberkrankheiten, tägl. prax. 20, 621 - 644
262. Kolb, E., Fürll, M. (1973): Untersuchungen über die Veränderungen des Gehaltes an eosinophilen Leukozyten, an Glukose, an FFS, an Ca, an Mg und über die Beeinflussung durch verschiedene Hormone (ACTH, Prednisolon, Adrenalin). - Arch. exper. Vet. Med. 27, 165 - 183
263. Kolb, E. (1978): Neuere biochemische Erkenntnisse zur Entstehung, Verhütung und Behandlung der Ketone des Rindes unter besonderer Berücksichtigung der Verdauungsvorgänge in den Vormägen. - Wiss. Z. Karl-Marx-Uni. Leipzig, Math.-Naturwiss. R. 27, 161 - 173
264. Kolb, E. (1982): Neuere Erkenntnisse zur Regulation des Abbaues der Fettsäuren sowie zur Entstehung und Verwertung der Ketonkörper, unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung des Karnitins für den Stoffwechsel der Fettsäuren. - Z. ges. inn. Med. 37, 821 - 829
265. Kolb, E. (1982): Neuere ernährungsbiochemische Erkenntnisse zur Bedeutung des Vitamin E und des Selens bei Mensch und Tier. - Z. ges. inn. Med. 37, 37 - 42
266. Kondrakhin, I.P. (1976): Analiz moloka pri diagnostike ketoza u korov. - Veterinarija, Moskva 8, 88 - 90
267. Kondrakhin, I.P. (1976b): Snizhennyj uroven kormlenija stelnykh sukhostojnykh korov v profilaktike ketoza. - Mosk. Veter. Akad. im K. I. Skrzjabina, Sb nauč. Tr. Moskva 86, 29 - 33
268. Kondrakhin, I.P. (1976c): Diagnostic et prophylaxie de la cetose des vaches dans un important élevage spécialisé. - Congr. internat. Maladies Betail, Paris 9, 953 - 956
269. Kondrakhin, I.P. (1977): Klinicheskoe znachenie i metody opredelenija obshhego belka syvorotki krovi. - Veterinarija, Moskva 8, 97 - 98
270. Kondrakhin, I.P. (1978): Profilaktika ketoza i ozhireniya u korov. - Vestnik sel'skochoz, Nauki, Moskva 2, 46 - 52
271. Koppel, J., Kuchar, S., Mozes, S., Boda, K. (1983): Insulin, thyroxine and glucose in plasma of suckling lambs on low and high fat milk diet. - Z. Tierphysiol. Tierernährung und Futtermittelkunde 50, 101 - 106

272. Kosak, F. (1980): Untersuchungen über die Konzentration der Freien Fettsäuren im Blutplasma zur Ermittlung stoffwechselphysiologischer Leistungsgrenzen bei Hochleistungskühen. - Vet. Med. Diss. München, 1980
273. Koval, M.P., Buzuk, B.V. (1977): Normalizacija obmena veshhev u korov. - Veterinarija, Moskva 10, 90 - 92
274. Kraft, W. (1987): Diagnostik von Leberkrankheiten bei Hund, Katze und Pferd. - tierärztl. prax. 15, 343 - 347
275. Krdzalic, P., Curcio, Milanka (1976): Mogucnost terapije indigestija u krava catosal-om i metofilaksa subklinickih ketoza. - Veter. Glasnik, Beograd 30, 687 - 693
276. Krdzalic, P., Matejic, H., Jovanovic, M., Sofrenovic, D., Milic, D., Vujovic, M. (1982): Examination of the correlations between pathological changes in the liver and biochemical changes in the blood. - Veterin. Glasnik, 36, 947 - 954
277. Krielke, U. (1978): Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Milchleistung, Fruchtbarkeitsparametern, Abgangsursachen und Stoffwechselstörungen beim Rind unter industriemäßigen Produktionsbedingungen. - Diss. Leipzig
278. Kriesten, K., Murawski, K., Egge, H., Fischer, W., Sommer H. (1978): Streßbedingte Veränderungen der Lipid- und Fettsäuremuster im Serum von Stieren. - Zbl. Vet. Med. A 25, 207 - 221
279. Kronfeld, D.S., Campbell, L.A., Hooper, L.L., Galligan, Sylvia, J. (1959): Acidosis and plasma glucose in sheep given butyrate. - Amer. J. Vet. Res. 20, 430 - 433
280. Kronfeld, D.S., Depper, K. (1976): Bovine Ketosis bei Milchkühen mit hoher Leistung. - Beihefte Z. Tierphysiol. 7, Verlag Paul Parey, Hamburg und Berlin
281. Kuenzle, C.C. (1977): Zur Biochemie und Therapie der Ketose; Schweiz. Arch. Tierheilkd. Zürich 119, 389 - 394
282. Kunz, P.L., Blum, J.W. (1985): Beziehungen zwischen Energiebilanzen und Blutkonzentrationen von Hormonen und Metaboliten bei Milchkühen am Ende der Trächtigkeit und während früher Stadien der Laktation. - Z. Tierphysiol. Tierernährungs- und Futtermittelkunde 54, 239 - 248

283. Lachmann, G., Wujanz, G., Rittenbach, P., Eichelberger, P. (1971): Untersuchungen zur subklinischen Ketose in Milchkuhbeständen des Bezirkes Leipzig. - Wiss. Z. KMU Leipzig, Math.-Nat. R. 20, 490 - 494
284. Lachmann, G. (1981): Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der alimentären metabolischen Azidose des Rindes. - Vet. Med. Diss. B, Leipzig
285. Lachmann, G., Schäfer, M. (1984): Zur Diagnostik der Pansenalkalose beim Rind. - Wiss. Tagung "Diagnostik und Therapie innerer Krankheiten landwirtschaftlicher Nutztiere, Leipzig 17. Mai, Tagungsband, 90 - 97
286. Landsiedel, U., Eulenberger, K. (1977): Zum metaphylaktischen Einsatz des Natriumpropionatpräparates "Osimol" im Puerperium bei Jungkühen. - 1. Mitt.: Einfluß auf den Puerperalverlauf und die spätere Konzeptionsbereitschaft, - Mh. Vet.-Med. 33, 711 - 715
287. Lazaroff, N. (1970): Über eine einfache kolorimetrische Ultramikromethode zur Schnellbestimmung des Harnstoffes. - Z. med. Labortechnik 11, 195 - 199
288. Lebeda, M. (1978): Krmne davky dojnic v JMK v zimním období 1977/78 a jejich projevy v metabolickém profilu. - Veterinarství 28, 485 - 487
289. Lebeda, E., Prikrylova, J. (1978): Der Einfluß des Energie- und Proteinangebotes auf die Harnstoffkonzentration im Blutserum und im Harn von Milchkühen. - Mh. Vet. Med. 33, 944 - 949
290. Lebeda, M., Prikrylova, J. (1981): Influence of energy-yielding nutrients in summer and winter feed rations on the levels of non-esterified fatty acids in the blood plasma of cows in various lactation phases. - Acta Vet. Brno, 50, 179 - 189
291. Lebeda, M., Prikrylova, J. (1982): Triglyzeride im Blutplasma von Milchkühen, - Mh. Vet.-Med. 37, 737 - 739
292. Lehmann, W., Wintzer, H.-J., Frey, H.H. (1981): Kinetik einiger analgetisch-antiinflammatorischer Arzneimittel im Serum und Synovia beim Pferd. - Dtsch. tierärztl. Wschr. 88, 218 - 220
293. Lehmer, J. (1986): Reaktionen von Blutwerten weiblicher Jungrinder auf Belastung durch Futterentzug und durch intravenöse Glucoseapplikation. - Vet. med. Diss., München

294. Le minh Chi, Rossow, N., Schäfer, M. (1976): Untersuchungen zum Verhalten einiger Parameter des Kohlenhydrat-Fettstoffwechsels bei Hochleistungskühen in den ersten Wochen post partum. - Mh. Vet.-Med. 31, 41 - 45
295. Lewtshenko, W.I. (1986): Gruppowaia terapija i profilaktika boleznej petscheni. - Veterianarija H. 4, 61 - 63
296. Liebermann-Burchard: zit. nach Richterich, R.- In: Klinische Chemie. - 2. Auflage, Akad. Verl. gesellsch. Frankfurt/Main, 1968
297. Liebich, H.-G., Meyer, E., Arbitman, R., Dirksen, G. (1982): Strukturelle Veränderungen der Pansenschleimhaut hochproduzierender Milchkühe von Beginn der Trockenstehperiode bis acht Wochen post partum. - XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., I. 404 - 409
298. Lober, U., Flachowsky, G., Geinitz, D., Ockrimenko, W.J., Röder, A. (1988): Zur Wirkung von Niacin in der Futterration auf einige Stoffwechsel- und Leistungskriterien frischlaktierender Kühe. - Mh. Vet.-Med. im Druck
299. Lotthammer, K.H. (1979): Einfluß der Fütterung und Futterproduktion auf Gesundheit und Fruchtbarkeit von Milchrindern. - tierärztl. prax. 7, 425 - 438
300. Lotthammer, K.-H. (1982): Levels of some blood parameters as indicators for liver disorders - their causes, relations to fertility and possibilities to prevent fertility problems. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., 527 - 532
301. Lorenzen, R. (1971): Beziehungen zwischen histologischen Parametern in Leberbiopsiezylindern und klinischen Parametern. - Med. Diss., Erlangen-Nürnberg
302. Lucey, S., Rowlands, G.J. (1983): Relationships between production disease and milk yield. - Proceedings, V th Int. conference on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12. 8., 85 - 88
303. Luthman, J., Jonson, G. (1968): The glycogenic properties of butyric acid. - Acta vet. Scand., 2, 168 - 173
304. Madej, E., Pinkiewicz, E., Filar, J., Stec, A. (1982): An evaluation of subclinical health disorders in dairy herds by a model of laboratory tests, - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam 7. - 10. 9., Vol. I, 569 - 573

305. Magdus, Melinda, Gaál, T., Karsai, F., Galambos, L., Kopal, T., Revai, R. (1983): Vizsgálatok a niacinnak a ke rődzők zsiranyaforgalma nehany muta tő jára gyakorolt hatásáról. - Magy. All. Lapja 38, 653 - 658
306. Magdus, Melinda, Galambos, L., Husveth, F. (1985): Studies an the lipid metabolism of ewes in the peri-parturient period. - Acta Vet. Hung. 33, 89 - 100
307. Manger, H.G. (1974): Erfahrungen mit der oralen Behandlung der Azetonurie des Rindes mit 6 alpha-, 9 alpha-Difluor-, 16 alpha-methyl-prednisolon. - Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 87, 205 - 207
308. Markiewicz, K., Markiewicz, Z., Bronicki, M., Polakovska, G. (1982): The control of metabolism in cows with varions milk productivity. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol, II., p. 1243 - 1245
309. Markusfeld, O. (1985): Relationship between overfeeding, metritis, and ketosis in high yielding dairy cows. - Vet. Rec. 116, 489 - 491
310. Martin, K., Anderson, L., Strindberg, M., Wiese, B., Appelgren, L.-E. (1984): Plasma concentration, mammary excretion and side-effects of phenylbutazone after repeated oral administration in healthy cows. - J. vet. Pharmacol. Therap. 7, 131 - 138
311. Mazur, A., Buachart, D., Chilliard, Y., Didier, R., Rayssiguier, Y. (1986): Teneur en lipides du foie chez la vache en debut de lactation; comparaison des differentes techniques d'estimation des triglyzerides hepatiques. - Reprod. Nutr. Develop., 26, 355 - 356
312. Mazur, A., Guenx, E., Bazin, S., Rayssiguier, Y. (1986): Evolution du cholesterol lie aux lipoproteines legeres chez la vache en debut de lactation et relation avec l'infiltration lipidique du foie. - Reprod. Nutr. Develop 26, 363 - 364
313. Mc Cormack, J. (1978): Fat cow syndrome and its complication. - Veter. Med. Small Anim. Clin. 73, 1057 - 1060
314. Mc Leod, M (1956): zit. n. Stiegel, Brigitte (1982): In: Untersuchungen zum Niacinstoffwechsel und zur Wirkung von Niacin und Tryptophanzusätzen auf das Wachstum von Pansenmikroorganismen in vitro. - Vet. Med. Diss. Hannover
315. Mc Namara, J.P., Hillers, J.K. (1986): Regulation of bovine adipose tissue metabolism during lactation. - 2. Lipolysis response to milk production and energy intake. - J. Dairy Sci. 69, 3042 - 3050

316. Mehnert, E. (1986): Beurteilung der Leberfunktion aus den Gehalten an Lipiden, Glykogen und Protein im Leberbiopsat des Milchrindes. - Mh. Vet.-Med. 41, 721 - 723
317. Maissonier, E., Rousseau, P. (1976): Enzymtests in der Leberfunktionsprüfung bei Rindern. - Kongr. Internat. Maladies Betail, Paris, 9, 633 - 640
318. Menahan, L.A., Schultz, L.H., Hoekstra, W.G. (1966): Factors affecting ketogenesis from butyrate in the ruminants. - J. Dairy Sci. 49, 835 - 845
319. Metzner, Christine, Graubaum, H.-J., Hartig, W., Matkowitz, R., Ritter, Regine, Matkowitz, Isa, Wagenknecht, C., Müller, A., Krätzel, R. (1987): Therapie schwerer Leberkrankheiten. - 1. Mitt.: Erzeugung eines protrahierten Leberschadens. - Z. med. Lab.-diagn. 28, 361 - 368
320. Metzner, Christine, Graubaum, H.-J., Hartig, W., Matkowitz, R., Ritter, Regine, Matkowitz, Isa, Jung, K., Wagenknecht, C., Müller, A. (1988): Therapie schwerer Lebererkrankungen. - 2. Mitt.: Therapie eines protrahierten toxischen Leberschadens mittels künstlicher spezifischer Ernährung. - Z. med. Lab.-diagn. 29, 84 - 91
321. Mills, S.E., Beitz, D.C., Young, J.W. (1986a): Characterisation of metabolic changes during a protocol for induction lactation ketosis in dairy cows. - J. Dairy Sci. 69, 352 - 361
322. Mills, S.E., Beitz, D.C., Young, J.W. (1986b): Evidens for impaired metabolism in liver induced lactation ketosis of dairy cows. - J. Dairy Sci. 69, 362 - 370
323. Mironov (1975): Opijt letschenija korow pri ketose. - Veterinarija, H. 3, 92 - 95
324. Mixner, J.P., Robertson, W.G. (1957): Bromsulphalein fractional clearance in dairy cattle as a criterion of liver function and the simultaneous determination of volumes of plasma and blood. - J. Dairy Sci. 40, 914 - 917
325. Moller, T., Simesen, M.G. (1959): Leverbiopsie p kvaeg. - I. Teknik og klinisk-diagnostisk anvendelse. - Nord. Vet. Med. 11, 719 - 723
326. Morrow, D.A. (1976): Fat cow syndrome. - J. Dairy Sci. 59, 1625 - 1629

327. Morrow, D.M., Hillman, D., Dade, A.W. (1979): Clinical investigations of a dairy herd with the fat cow syndrome. - Am. Vet. Med. Ass. 174, 161 - 167
328. Mullen, P.A. (1976): The diagnosis of liver dysfunction in farm animals and horses. - Vet. Rec. 99, 330 - 334
329. Müller, I., Gottschild, Ch., Kolb, E., Seidel, H., Ziemke, G. (1982): Verlaufsuntersuchungen über den Gehalt an Glukose, freien Fettsäuren, Insulin, Ca, P und Mg sowie über die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Blutplasma von 7 gesunden und 11 an Hypokalzämie erkrankten Rindern im geburtsnahen Zeitraum. - Arch. exper. Vet. med. 36, 375 - 390
330. Müller, K.H., Schäfer, M. (1979): Untersuchungen zur Häufigkeit und Dauer der Ketonurie bei Milchkühen. - Mh. Vet.-Med. 34, 481 - 484
331. Müller, I., Kolb, E., Said, A., Gottschild, Ch., Gründel, G., Schineff, Ch., Schmidt, U., Vallentin, G. (1985a): Untersuchungen über die Beeinflussung des Gehaltes des Blutplasmas von Schafen an Glukose, an Insulin, an Freien Fettsäuren und an Gesamt-alpha-Amino-N durch i.v. Infusion von Butyrat, von Isobutytrat und von Isovalerat unter den Bedingungen einer vollwertigen Fütterung sowie nach einer 8-tägigen Hungerperiode. - Arch. exper. Vet. med. 39, 10 - 29
332. Müller, I., Kolb, E., Taye, E., Said, A., Gottschild, Ch., Schineff, Ch., Schmidt, U., Vallentin, G. (1985b): Untersuchungen über die Beeinflussung des Gehaltes des Blutplasmas von Schafen an Glucose, an Insulin, an freien Fettsäuren und Gesamt-alpha-Amino-N durch die intravenöse Infusion von Glucose- und Fructoselösung bei vollwertiger Fütterung und nach einer Hungerperiode. - Arch. exper. Vet. med. 39, 268 - 281
333. Münchow, H., Schülke, B., Dargel, D., Bergner, H., Rossow, N. (1976): Veränderungen der flüchtigen Fettsäuren im Pansensaft sowie der freien Fettsäuren, des Azetoazetats und der Glukose im Blutplasma laktierender Kühe nach Hunger und erneuter Nahrungszufuhr. - Arch. Tierernährung 26, 533 - 540
334. Mutschler, E. (1981): "Arzneimittelwirkungen". - Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart
335. Nagy, E., Belle, K., Huszenicza, G., Rens, I., Molnar, L., Haraszti, J., Gönye, S. (1984): Praxiserfahrungen bezüglich der Erkennung von drohendem Fettlebersyndrom und dessen Vorbeuge beim Rind. - Magy. Aa. Lapja 39, 421 - 425

336. Naylor, J.M., Kronfeld, D.S., Johnson, K. (1980): Fasting hyperbilirubinaemia and its relationship of free fatty acids and triglycerides in the horse". - Proceedings soc. Exper. Biol. Med. 165, 86 - 90
337. Naylor, J.M., Catanzarro, C.A., Kronfeld, D.S. (1984): Effects of dipyrone on endotoxin-induced fever, central nervous depression and hypoglycaemia in sheep. - J. vet. Pharmacol. Therap. 7, 233 - 238
338. Nicow, S.J. (1970): Histochemische Untersuchungen zum Glykogen- und Ribonucleinsäuregehalt der Rinderleber bei einigen physiologischen Situationen und bei Erkrankungen". - Arch. exper. Vet. med. 24, 927 - 933
339. Nikov, S.J., Jeleff, V., Penijkova, C. (1969): Vergleichen de Prüfung der diagnostischen Bedeutung einiger Leberfunktionsproben an Hand der Histobiopsie beim Rind". - Mh. Vet.-Med. 24, 213 - 219
340. Nejland, J.A., Kalnciema, V. (1975): Nekotorye dannye gistokhimicheskikh issledovanij pecheni i ee rol' v obmene veshhestv i reproduktivnoj dejatel'nosti vysokoproduktivnykh korov. - World veter. Congr. Proc., Thessaloniki 20, 3, 2071 - 2072
341. Ochlich, P. (1973): Behandlungsversuche mit dem Ornithin-Apparat-Präparat HMV 20 zur gezielten Therapie und Prophylaxe puerperaler Gesundheits- und Fruchtbarkeitsstörungen beim Rind. - Vet. Med. Diss. Hannover
342. Overbeck, Elfriede (1943): Über physiologische und pathologische Fettablagerungen in der Leber bei Haussäugetieren. - Virch. Arch. 310, 458 - 492
343. Payne, J.M. (1976): The principles and philosophy of the COMPTON metabolic profile. - Congr. internat. Maladies Betail, Paris 2, 2, 567 - 570
344. Pearson, E.G., Craig, A.M. (1980): The diagnosis of liver disease in equine and food animals. - Mod. Vet. Practice 61, 233 - 237, 315 - 320
345. Pehrson, B., Wallin, O. (1966): Der Zusammenhang zwischen schlechter Silagequalität und Azetonämie. - Tidsskr. Sveriges Veterinarförb. 18, 151 - 153
346. Pethes, Gy, Bokori, J., Eekete, S., Frenyvv, V.L., Rudas, P. (1984): Elterő energiaszinten takarmányozott tejelő tehének egyes il ettani is termelesi parameterei. - Magy. ÁO. Lapja, 39, 413 - 420
347. Piatkowski, B. (1975): Ketose bei Milchkühen und hochträchtigen Schafen. - In: Piatkowski, B. (ed.): Nährstoffverwertung beim Wiederkäuer. - G. Fischer Verlag, Jena

348. Piezynowski, S. (1983): A method of collecting pancreatic juice and bile in conscious sheep. - *Annals of Warsaw Agricult. Univ.* Nr. 11, 65 - 67
349. Pinsent, P.J.N. (1983): The diagnosis of disease of the bovine liver - a clinician's view. - *Bovine Practitioner* 18, 165 - 168
350. Porokhov, F.F., Ivanenkov, I.T. (1976): K voprosu subklinicheskikh narushenij obmena veshchestv u korov. - *Leningradskii Veter, Inst. Sb. Rabot, Leningrad* 47, 85 - 88
351. Postnikov, V. (1977): Diagnostika i lechenie funktsional'nykh narushenij pecheni u korov. - *World veter. Congr. Proc., Thessaloniki* 20, 2063 - 2064
352. Priboth, W., Rossow, N., Wujanz, G., Lippmann, R., Hölzer, K., Gräf, H. (1965): Übersicht über die in den Jahren 1959 - 1964 in der Medizinischen Tierklinik der Karl-Marx-Universität Leipzig behandelten Tiere. - *Mh. Vet.-Med.* 20, 643 - 654
353. Radovanovic, M., Pujic, P., Nikolic, L.J. (1976): Rumidigest u preveniranju i lecenju ketoze. - *Veter. Glasnik, Beograd* 30, 9, 751 - 756
354. Rayssiguier, J., Mazur, A., Remond, B., Chilliard, J., Gneux, E. (1986): Influence de l'état corporel au vêlage et du niveau d'alimentation en début de lactation sur la stéatose hépatique chez la vache laitière. - *Reprod. Nutr. Develop.* 26, 359 - 360
355. Rayssiguier, J., Mazur, A., Reid, J.M., Roberts, C.H., Gneux, E. (1986): Modifications des lipoprotéines plasmatiques associées à la stéatose hépatique chez la vache en début de lactation. - *Reprod. Nutr. Develop.* 26, 361 - 362
356. Rechenberger, J. (1970): Steroide in der Behandlung von Lebererkrankungen. - *Schriftenreihe des VEB Jenapharm* Nr. 3, Teil 2, 85 - 100
357. Reid, J.M. (1973): An Ultrastructural and morphometric study of the liver of the lactating cow in starvation ketosis. - *Exper, Molec. Pathol.* 18, 316 - 330
358. Reid, J.M., Baird, G.D., Heitzman, R.J. (1977): "Effects of fasting in non lactating cows. A correlated biochemical and stereological study of fasting-induced fatty liver". - *J. agric. Sci., Camb.*, 89, 319 - 325
359. Reid, J.M., Collins, R.A., Baird, G.D., Roberts, C.J., Symonds, H.W. (1979): "Lipid production rates and the pathogenesis of fatty liver in fasted cows". - *J. agric. Sci., Camb.* 93, 253 - 256

360. Reid, J.M., Roberts, C.J., Mamston, R. (1979): "Reduced fertility associated with fatty liver in high-yielding dairy cows". - Vet. Sci. Commun. 3, 231 - 236
361. Reid, J.M. (1980): "Incidence and severity of fatty liver in dairy cows". - Vet. Rec. 197, 281 - 284
362. Reid, J.M., Collins, R.A. (1980): "The pathology of post-parturient fatty liver in high-yielding dairy cows". - Invest. Cell. Pathol. 3, 237 - 249
363. Reid, J.M., Roberts, C.J., Baird, G.D. (1980): "The effects of under feeding during pregnancy and lactation on structure and chemistry of bovine liver and muscle". - J. agric. Sci. 94, 239 - 245
364. Reid, J.M., Collins, R.A., Patterson, A., Treacher, R.J. (1981): "Organelle changes in the liver cells of dairy cows around the time of calving". - J. Comp. Path. 91, 245 - 250
365. Reid, J.M. (1982): Liver function of high-yielding dairy cows in early lactation. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10.9., 495 - 500
366. Reid, J., Roberts, J. (1982): Fatty liver in dairy cows. - Farm practice 4, 164 - 169
367. Reid, I.M. (1983): Reproductive performance and fatty liver in guernesy cows. - Anim. Reprod. Sci. 5, 275 -
368. Reid, J.M., Collins, R.A., Dew, A.M., Hill, A.W., Williams, M.R. (1983): Immune competence of dairy cows with fatty liver. - Proceedings, V th International conference on production disease in farm animal Uppsala 10. - 12. 8., 191 - 194
369. Reid, J.M., Dew, A.M., Williams, L.A. (1984): Haematology of subclinical fatty liver in dairy cows. - Res. Vet. Sci. 37, 63 - 65
370. Reid, J.M., Roberts, C.J., Treacher, R.J., Williams, L.A. (1986): Effect of body condition at calving on tissue mobilization, development of fatty liver and blood chemistry of dairy cows. - Animal Production 43, 7 - 16
371. Remesy, C., Demigne, C. (1976): Variations in some plasma metabolites from neoglucogenesis and ketogenesis in pregnant ewes in relation to diet. - Ann. Rech. veter. Paris 7, 329 - 341

372. Remesy, C. Demigne, C. (1979): Effects of undernutrition during late pregnancy on gluconeogenesis and ketogenesis in twin-pregnant ewes. - A. Biol. anim. Bioch. Biophys. 19, 241 - 250
373. Remesy, C., Chilliard, Y., Aroeira, L., Mazur, A., Fafournaux, P., Demigne, C. (1984): Le metabolisme des lipides et ses deviations chez le ruminant durant la gestation et la lactation. - Bull. Techn. C.R.Z. V. Thrix J.N.R.A. 61, 53 - 71
374. Remesy, C., Chilliard, Y., Raussiguier, Y., Mazur, A., Demigne, C. (1986): Le metabolisme hepatique des glucides et des lipides chez les ruminants: principales interactions durant la gestation et la lactation. - Reprod. Nutr. Develop. 26, 205 - 226
375. Renger, F. (1981): Das akute Leberversagen. - Dtsch. Gesundheitswesen 36, 465 - 471
376. Reuter, W., Zander, Barbara, Mädebach, Heidrun (1988): Propanolol und Serum-Polyen-Fettsäuren. - medicamentum 29, 15 - 16
377. Reynaert, B., Pare, W.P., Varady, A., Isom, K.E., Karmen, A. (1976): Influences of stress, ages, and sex on serum growth hormone and free fatty acid levels in cattle. - Hormon. Metab. Res. 8, 109 - 114
378. Riddell, D.O., Bartley, E.E., Dayton, A.D. (1980): Effect of nicotinic acid on rumen fermentation. - J. Dairy Sci 63, 1429 - 1436
379. Rittenbach, P., Wujanz, G. (1969): Zur diagnostischen und prognostischen Auswertbarkeit des histologischen Leberbiopsiebefundes beim Rind. - Arch. exper. Vet. med. 23, 257 - 262
380. Roberts, C.J., Reid, J.M., Daw, Sally, M., Stark, A.J., Beird, G.D., Collins, R., Mather, Denise (1978): "The effects of under feeding for 6 months during pregnancy and lactation on blood constituents, milk yield and body weight of dairy cows". - J. Agric. Sci. Camb. 90, 383 - 394
381. Roberts, C.J., Reid, J.M., Rowlands, G.J., Patterson, A. (1981): "A fat mobilisation syndrome in dairy cows in early lactation". - Vet. Rec. 108, 7 - 9
382. Roberts, C.J. (1982): Fat mobilisation of high-yielding dairy cows in early lactation. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol I, 501 - 507

383. Robertson, R.P., Garvereski, D.J., Parte, D.Jr., Bierman, E.L. (1974): Inhibition of in vivo insulin secretion by prostaglandin E₁. J. Clin. Invest. 54, 310 - 315
384. Rogers, W.A., Ruebner, B.H. (1977): A retrospective study of probable glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. - J. Am. Vet. Med. Assos. 170, 603 - 606
385. Rossow, N. (1965): Untersuchungen zur klinischen Diagnostik der Lebererkrankungen des Rindes. - Vet. Med. Habil.-Schrift, Leipzig
386. Rossow, N., Rittenbach, P., Urbaneck, D. (1966): Klinisch-biologische und funktionelle Untersuchungen der Leber bei verschiedenen Erkrankungen des Rindes. - II. Ausfall der Leberfunktionsproben. - Mh. Vet.-Med. 21, 373 - 376
387. Rossow, N., Beier, D., Bethe, W., Dudzus, Maryke, Gerisch, V., Le minh Chi, Kirchner, K., Kreuzberg, H.-J., Launer, P., Mehnert, E., Sachse, K., Schäfer, M., Willer, Heidtraut, Wujanz, G. (1976): Ergebnisse von Stoffwechseluntersuchungen in Anlagen der industriemäßigen Milchproduktion. - Mh. Vet.-Med. 31, 486 - 491
388. Rossow, N. (1980): Störungen der N-Verwertung beim Wiederkäuer. - Mh. Vet.-Med. 35, 338 - 342
389. Rossow, N., Bergner, H., Jacobi, U. (1980): Pathophysiologische Aspekte der Kohlenhydratverwertung beim Wiederkäuer. - Mh. Vet.-Med. 35, 866 - 872
390. Rossow, N. (1984): Erkrankungen der Leber und des Bauchfelles. - In: Innere Krankheiten der landwirtschaftlichen Nutztiere. - G. Fischer, Verlag Jena, 312 - 327
391. Rossow, N., Jacobi, U., Schäfer, M., Lippmann, R., Furcht, G., Slanina, L., Vrzgula, L., Ehrentraud, W. (1986): Stoffwechselüberwachung bei Haustieren, Probleme, Hinweise, Referenzwerte. - Sonderheft Tierhygiene-Information, IAT, Eberswalde-Finow
392. Rossow, N., Urbaneck, D., Erler, W., Schäfer, M., Zimmerhackel, W., Baldauf, S. (1987): Aufgaben der veterinärmedizinischen Forschung bei der Verwirklichung der Beschlüsse des XI. Parteitages der SED und des XIII. Bauernkongresses der DDR. - Mh. Vet.-Med. 42, 632 - 635
393. Rowlands, G.J., Reid, J.M. (1982): The link between fatty liver, blood metabolites and fertility in dairy cattle. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10.9., Vol. I, 533 - 536

394. Ruckebusch, Y., Espinasse, J. (1976): Insuline et acetonemie de la vache laitiere, vingt ans apres. - Res. Med. veter., Lyon, Toulouse 127, 1159 - 1160
395. Said, A., Müller, I., Kolb, E., Gründel, G., Schmidt, U., Schineff, Ch., Gottschild, Ch., Vallentin, G. (1985a): Untersuchungen über den Einfluß der i.v. Verabreichung von Butyrat, Isobutyrate, Isovalerat und Kapromat bei Kälbern, Jungrindern und Rindern auf den Gehalt des Blutplasmas an Glukose, Insulin, freien Fettsäuren und Gesamt-alpha-Amino-N. - Arch. exper. Vet. med. 39, 974 - 985
396. Said, A., Müller, I., Kolb, E., Gründel, G., Schmidt, U., Schineff, Ch., Gottschild, Ch., Vallentin, G. (1985b): Untersuchungen über den Einfluß der i.v. Verabreichung von Butyrat, Isobutyrate, Isovalerat, und Kapromat auf den Gehalt des Blutplasmas von Schafen an Glukose, an Insulin, an freien Fettsäuren und an Gesamt-alpha-Amino-N. - Arch. exper. Vet. med. 39, 986 - 996
397. Sakata, T., Tamate, H. (1976): Effect of intraruminal injection of n-sodium butyrate on the mitotic indices in sheep ruminal epithelium. - Tohoku J. agr. Res. 27, 133 - 135
398. Sakata, T., Tamate, H. (1978): Rumen epithelial cell proliferation accelerated by rapid increases in intraruminal butyrate. - J. Dairy Sci. 61, 1109 - 1113
399. Samokhin, V.T. (1976): Le diagnostic des formes pre-cliniques, base de la prophylaxie des troubles metaboliques du cheptal laitier. - Congr. internat. Maladies, Betail Paris 9, 593 - 596
400. Sander, E.G., Warner, R.G., Harrison, H.N., Loosli, J.K. (1959): The stimulatory effect of sodium-butyrate and sodium propionate on the development of rumen mucosa in the young calf. - J. Dairy Sci. 42, 1600 - 1605
401. Sasaki, Y., Weekes, T.E.C., Bruce, J.B. (1977): Effects of glucose and butyrate on insulin release from perfused fragments of sheep pancreas. - J. Endocrinol. 72, 415 - 416
402. Schäfer, M. (1973): Untersuchungen zur subklinischen Ketose der Milchkuh. - Vet. med. Diss. B, Berlin
403. Schäfer, M., Werner, P. (1974): Zur Eignung der GOT- und GPT-Bestimmung zum Nachweis stoffwechselbedingter Leberschäden im Rahmen einer organisierten Prophylaxe in Milchviehanlagen. - Mh. Vet.-Med. 29, 601 - 605

404. Schäfer, M., Athenstädt, J., Schulz, D., Silbermann, D., Sproßmann, Marianne (1975): Vergleichende Prüfung der blutzuckerbeeinflussenden Wirkung einiger zur Behandlung der Rinderketose empfohlener Mittel. - Mh. Vet.-Med. 30, 92 - 96
405. Schäfer, M., Sharov, A.V. (1975): Experimentelle Untersuchungen zur ketogenen Wirkung hoher Eiweißgaben bei Milchkühen. - Arch. exper. Veter.-Med. 29, 915 - 927
406. Schäfer, M., (1976): Zur Problematik der "subklinischen Erkrankungen" am Beispiel der Ketose bei Milchkühen. - Mh. Vet.-Med. 31, 262 - 265
407. Schäfer, M., Bethe, W. (1976): Zum Vorkommen der Ketose in unseren Milchviehbeständen. - Mh. Vet. Med. 31, 505 - 508
408. Schäfer, M., Gerisch, V., Bethe, W., Eschaushev, P. (1976): Ketosetherapie und -prophylaxe in Milchkuhbeständen mit Osimol^R. - Mh. Vet.-Med. 3, 51 - 56
409. Schäfer, M., Lachmann, G., Kron, A., Jahn, H.J. (1980): Untersuchungen zur metabolischen Alkalose in Milchkuhbeständen. - Mh. Vet.-Med. 35, 64 - 67
410. Schäfer, M., Uhlig, A. (1980): Erfahrungen und Stand der Ketosebekämpfung in der DDR. - 14. Wiss. Tagung, Sektion Tierprod. Vet.-Med. Leipzig 16. und 17. Februar, Tagungsband, 162 - 168
411. Schäfer, M., Füll, M. (1986): Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Leberschäden beim Rind. - FE-Bericht, Inst. angew. Tierhyg. Eberswalde
412. Schäfer, M. (1988): Ketose des Rindes. - In: Rossow, N., Horvath, Z. - Innere Krankheiten der Haustiere, Bd. II, 231 - 243, Gustav Fischer Verlag Jena
413. Schäfer, M., Uhlig, A., Johannsen, U. (1988): Untersuchungen zur Leberfunktion der Milchkühe im peripartalen Zeitraum. - 1. Mitt.: Erzeugung subklinischer Leberfunktionsstörungen durch intensive Fütterung während der Hochträchtigkeit. - Arch. exper. Vet.med. 42, 100 - 107
414. Scherrer, W., Langhans, W., Denac, M., Scharrer, E. (1985): Rückgang der Futteraufnahme bei Zwergziegen nach parenteraler Applikation von D-(-)-3-Hydroxybutyrat. - Z. Tierphysiol. Tierernährung und Futtermittelkunde 54, 65 - 66
415. Schiemann, R. (Federführung (1971): Energetische Futterbewertung und Energienormen. - VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin

416. Schiemann, R., Henseler, G., Jentsch, W., Wittenburg, H., (1974): Die Verwertung der Futterenergie für die Milchproduktion. - 8. Mitt.: Energieumsatzmessungen an Hochleistungskühen im Frühstadium der Laktation. - Arch. Tierernährung 24, 105 - 137
417. Schilling, E. (1976): Zur Fortpflanzung der Kühe nach dem Kalben unter Berücksichtigung fütterungsbedingter Stoffwechselstörungen. - Tierzüchter, 28, 310 - 312
418. Schillinger, D. Bucher, W. (1980): Untersuchungen über den Einfluß von Glukokortikoiden und von ACTH auf das Blutbild des Rindes. - Tierärztl. Umschau 35, 651 - 656
419. Schlerka, G., Filar, J. (1981): Der Einfluß einer experimentell ausgelösten Ketose auf das klinische Bild, den Säure-Basen- und Elektrolythaushalt, den Ketonkörpergehalt sowie auf zellige Bestandteile im Blut bei Kühen. - Wien. tierärztl. Mschr. 68, 436 - 441
420. Schmidl, M (1981): Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle in der Veterinärmedizin. - Boehringer Mannheim GMBH, Mannheim, 2. Auflage
421. Schmidt, E., Schmidt, F.W. (1978): Normwerte und Befundmuster bei Lebererkrankungen. - Therapiewoche 28, 1788 - 1799
422. Schmidt, W., Ockert, W. (1984): Zur Qualität und zum Futtereinsatz von Grünfuttersilagen. - Tierzucht 38, 25 - 27
423. Schole, J, Groenert, K., Eikemeyer, J. (1985): Untersuchungen über die direkte Wirkung von Wachstumsförderern auf den Synthesestoffwechsel der Leber. - Z. Tierphysiol. Tierernährung und Futtermittelkunde 54, 27 - 41
424. Scholz, H. (1984): Fütterungsbedingte Belastungen des Wiederkäuers im Herbst. - prakt. Tierarzt 15, 72 - 79
425. Schönfelder, F. (1987): Messung der Dielektrizitätskonstanten zur Bestimmung des Gesamtfettgehaltes der Rinderleber. - Vet. med. Diss., Leipzig
426. Schüler, Eva, Voigt, J., Wolf, J. (1986): Die Stabilität von Hochleistungskühen zu Laktationsbeginn. - Tierzucht 40, 35 - 36
427. Schultz, G. (1972): Die Bedeutung von cyclischem AMP bei Hormonwirkungen. - Internist 13, 159 - 166

428. Schulz, J.A., Rossow, N., Urbaneck, D. (1960): Ein Beitrag zur Diagnose der Leberkrankheiten des Rindes durch Clearance-Untersuchungen mit Bromsulphalein und gleichzeitig vorgenommener Leberbiopsie. - Mh. Vet. Med. 15, 257 - 267.
429. Schulz, J.A., Rossow, N., Urbaneck, D. (1961): Ergebnisse und Erfahrungen mit der Leberbiopsie beim Rind. - Mh. med. Vet. 16, 254 - 262
430. Schulz, J.A., Rossow, N. (1965): Leberbiopsie unter Sichtkontrolle beim Rind. - Medizintechnik 5, 104 - 108
431. Schultz, L.H. (1974): Ketosis Lactation. - Academic Press Inc., New York, San Franzisko, London, Vol. II, 317 - 353
432. Schuster, H.G., Baasch, G. (1971): Zur Bestimmung von Aceton, Acetessigsäure (als Aceton) und β -OH-Buttersäure in 0,5 ml Vollblut. - Z. med. Labortechn. 12, 312 - 318
433. Schwalm, J.W., Schultz, L.H. (1976): Relationship of insulin concentration to blood metabolites in the dairy cow. - J. Dairy Sci. 59, 255 - 261
434. Schwalm, J.W., Schultz, L.H. (1976): Blood and liver metabolites in fed and fasted diabetic goats. - J. Dairy Sci. 59, 262 - 269
435. Scriba, P.C., von Werder, K. (1972): Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide. - Internist 13, 261 - 269
436. Seffner, W., Wujanz, G. (1978): Zur Diagnostik von subklinischer Ketose bei Milchkühen durch Untersuchung von Leberbiopsat. - Wiss. Z. KMU Leipzig, Math.-Nat. R. 27, 175 - 180
437. Seidel, H. (1965): Das Verhalten Nebennierenrinden - funktionsabhängiger Kriterien klinisch gesunder, einseitig und total adrenalektomierter Läuferschweine nach exogener ACTH-Zufuhr sowie bestimmten Belastungen und nach Thyreoidektomie. - Vet. med. habil. Schrift. Leipzig
438. Shapiro, B (1978): Adipose tissue - Lipid metabolism in mammals. - Plenum Press, New York, 287 - 316
439. Sharabrin, J.G., Smirnow, S.J. (1967): Dostishenija i perspektiwij profilaktiki i terapij anutrennijch nezapaznijck boleznjej shiwot nijch. - Veterinarija 43, 10, 69 - 72

440. Sharov, A.V. (1974): Funkzionalnaja morfologija petscheni wihokoproduktivnich korov. - Veterinarija 50, H. 4, 94 - 98
441. Sharov, A.W., Babunow, P.P., Poljakov, S.S. (1986): Morphologitscheskiye i histochemitschskiye izmenenija w organach korow pri patologii obmena wetschestw. - Veterinarija, H. 2, 59 - 60
442. Sharov, A.W., Tituschkina, T.D., Staroselzeva, L.K., Ljubarskaja, S.G. (1987): Patologija podzeludotschnoj shelezij pri haruschenii obmena weschtschestw u mlotsoch nijch korwo. - Westn. c.ch. Nauki, Moskwa, 366, Nr. 3, 107 - 114
443. Shaw, F.D. (1974): Sobitol dehydrogenase in the diagnosis of liver disease of ruminants. - Austr. veter. J. 50, 277 - 280
444. Simensen, M.G., Blach, A.L., Luick, J.R., Kleiber, M. (1963): Comparison of intravenous and intraruminal administration of C-14 labelled butyrate to lacting cows. - Nord. Vet. Med. 15, 137 - 158
445. Simenow, S.M. (1969): Ketosis in high yielding cows. - II. Dynamics of the volatile fatty acids in blood and rumen. - Vet. med. nauki 6, Nr. 8, 25 - 31
446. Simeonov, Simeon, Ivanov, Vasil, Dimitrov, Angel, Goranov, Khristo, Danov, M. (1977): Biokhimichni i khistologichni izsledvanija pri kravi, bolni of ketoza. - Veter.-med. Nauki, Sofija 14, 7, 14 - 22
447. Smirnov, A.M., Kondratev, V.S., Nikishina, I.V. (1974): Analiz dannyx klinikolaboratornykh issledovanij u vysokoproduktivnykh korov i rodivshikhsja ot nikh teljat. - Nauc. Tr. VASCh-NIL, Moskwa, 92 - 94
448. Smirnov, S.I. (1975): Klinicheskoe znachenie ketogennykh i antiketogennykh faktorov. - Veterinarija 10, 84 - 88
449. Smith, R.D., Hansel, W., Coppock, C.E. (1976): Plasma growth hormone and insulin during early lactation in cows fed silage based diets. - J. Dairy Sci. 59 248 - 254
450. Solbu, H. (1983): Breeding for disease resistance in dairy cattle in Norway. - Proceedings of the V. International conference on production disease in farm animals, Uppsala 10. - 12. 8., 89 - 92
451. Sommer, H. (1975): Präventive Medizin bei Milchkühen. - Vet. Med. Nachrichten 1/2, 41 - 61

452. Sommerfeld, K. (1950): Zur Pharmakologie und der biologischen Bedeutung der Nicotinsäure. - Med. Diss. Hamburg
453. Sova, Zd. (1973): Labordiagnostik der Lebererkrankungen beim Pferd. - tierärztl. prax. 1, 311 - 320
454. Sommer, H., Unglaub, W. (1972): Der Einfluß von Ornithin-asparat auf die erhöhte GOT-Aktivität im Blutserum des Rindes. - Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 85, 123 - 125
455. Staatliche Zentralverwaltung für Statistik (1986): Statistisches Taschenbuch der Deutschen Demokratischen Republik 1986. - Staatsverlag der DDR, Berlin
456. Stacpoole, P.W. (1977): Pangamic acid (Vitamin B₁₅). A review. World Rev. Nutr. and Dietetics. Basel, München, Paris, London, New York, Sydney 27, 145 - 163
457. Stangassinger, M., Gieseke, D., Treschow, S., Meyer, H. (1983): Lipolysis in high-yielding cows around parturition. - Proceedings, V th Int. conference on production diseases in farm animals, Uppsala, 10. - 12.8., 162 - 165
458. Stangassinger, M. (1985): Charakterisierung des Normal- und des Fastenzustandes beim Wiederkäuer an Hand der Insulinempfindlichkeit und des metabolischen Glucoseflusses. - Z. Tierphysiol. Tierernährung und Futtermittelkunde 54, 66 - 67
459. Staufenbiel, R., Rossow, N., Jacobi, U. (1982): Endokrine und klinische Aspekte der Lipogenese beim weiblichen Jungrind. - Mh. Vet.-Med. 37, 616 - 621
460. Staufenbiel, R. (1982): Biochemische Aspekte der Lipogenese beim Rind. - Mh. Vet.-Med. 37, 667 - 674
461. Staufenbiel, R. (1984): Untersuchungen zum Verhalten NADP-abhängiger Dehydrogenasen des Fettgewebes, der Fet Bestandteile sowie der Plasmakonzentrationen an Insulin und Glukose und zu ihrer Aussage über die Lipogenese des Rindes. - Vet. Med. Diss., Berlin
462. Staufenbiel, R. (1987): Untersuchungen zum Verhalten der Plasmakonzentrationen an Insulin und Glucose beim Rind. - Berichte der Humboldt-Universität Berlin, 7, H. 11, 46 - 50
463. Staufenbiel, R., Lügner, D. (1987): Zur Bestimmung des Leberfettgehaltes beim Rind. - Berichte der Humboldt-Universität Berlin, 7, H. 11, 43 - 45

464. Staufenbiel, R., Rossow, N., Jacobi, U (1987): Zur Milchproduktion aus der Sicht des Energie- und Fettstoffwechsels, - Berichte der Humboldt-Universität Berlin, 7, H. 11, 26 - 34
465. Staufenbiel, R., Wiedemann, F. (1987): Zur Bedeutung des über die Gesamtkörperwasserbestimmung ermittelten Fettgehaltes im Tierkörper und der Rückenfettdickenmessung beim Rind. - Berichte der Humboldt-Universität Berlin, 7, H. 11, 40 - 45
466. Stöber, M. (1970): Azetonämie, Azetonurie (Ketose). - In: Rosenberger, G. (Hrsg.): Krankheiten des Rindes. - Verlag Paul Paray, Berlin und Hamburg, 1051 - 1067
467. Stöber, M., Dirksen, G. (1982): Das Lipomobilisations-syndrom (Verfettungssyndrom) der Milchkuh. - Prakt. Tierarzt 63, Sonderheft, 79 - 88
468. Stöckel, R., Krippner, St., Boldt, E. (1987): Einfluß des Fütterungsregimes für Milchkühe auf ausgewählte Kennzahlen der Rohmilch unter besonderer Berücksichtigung einer erniedrigten SH-Zahl. - Tierzucht 41, 59 - 66
469. Stoikov, D. (1978): Oral administration of DL-methionine in the prophylaxis and treatment of ketosis in high-yielding cows. - Veterinarno medicinski nauki 15, 92 - 98
470. Suaza-Gomez, C.A. (1984): Das Verhalten von ausgewählten Parametern des Mineralstoffwechsels, des Säure-Basen-Haushaltes sowie des weißen Blutbildes nach hohen Dosen Prednisolon bei Milchkühen. - Vet. med. Dipl. Arb., Leipzig
471. Solbu, H. (1984): Erhebungen über Krankheiten in norwegischen Rinderrassen. - Heritabilität und Nachkommenschaftsprüfung für Mastitis, Acetonämie und "Krankheiten". - Z. Tierzüchtung, Züchtungsbiol. 101, 51 - 58
472. Swiatek, K.R., Kipnis, D.M., Masdn., G., Chav, K.L., Cornblath, M (1968): Starvation hypoglycemia in newborn pigs. - Am. J. Physiol. 214, 400 - 407
473. Thilstedt, S.H. (1985a): Plasma-Glucose-Konzentration und Glucose-Umsatz bei Milchkühen während der späten Trächtigkeit und zu Beginn der Laktation. - Z. Tierphysiol. Tierernährung und Futtermittelkunde 53, 1 - 9
474. Thilstedt, S.H. (1985b): Die Verteilung von Nährstoffen im Stadium der späten Trächtigkeit und frühen Laktation bei der Milchkuh. - Z. Tierphysiologie, Tierernährung und Futtermittelkunde 53, 10 - 18

475. Thorton, G., Schulz, R. (1980): zit. n. Giesecke (1983)
476. Tomaš, J., Koppel, J., Kuchar, S. (1984): The effect of insulin and methionine on amino acid metabolism in suckling and ruminating lambs. - Z. Tierphysiol., Tierernährung und Futtermittelkunde 52, 7 - 14
477. Tomicki, Z. (1982): The metabolic profile test in health evaluation of dairy cattle. - Proceedings, XII th World congress on diseases of cattle, Amsterdam, 7. - 10. 9., Vol II, 1249
478. Tongani, R., Malvaldi, G., Chieli, E (1975): Class-Organization of the hepatocytes, early changes following acute intoxication by drugs and Poisons. - New Trends in the therapy of liver diseases. - Int. Symp. Tirrenia, 1974, 27 - 27 (Karger, Basel)
479. Tornier, V. (1974): Korrelationen blutchemischer und klinischer Parameter mit histologischen Befunden bei Leberbiopsien von fünf Jahrgängen der Medizinischen Poliklinik der Philipps- Universität Marburg a.d. Lahn. - Med. Diss., Marburg
480. Tränkner, J. (1971): Verlaufsuntersuchungen zum Verhalten von Gesamtcholesterin und freiem Cholesterin im Blutserum bei klinisch gesunden Milchkühen. - Vet. Med. Diss., Leipzig
481. Treacher, R.J., Reid, J.M., Roberts, C.J. (1983): The effect of dietary niacin on the development of fatty liver in dairy cows. - Congress on production disease in farm animals, Uppsala, 10. - 12.8., 166 - 169
482. Treacher, R.J., Reid, J.M., Roberts, C.J. (1986): Effect of body condition at calving on the health and performance of dairy cows. - Anim. Product. 43, 1 - 6
483. Työppönen, J. Kauppinen, K. (1980): The stability and automatic determination of ketone bodies in blood samples taken in field conditions. - Acta vet. Scand. 21, 55 - 61
484. Tzvetkov, A., Lalov, C., Antonov, S., Stojanov, A. (1976): Liver dystrophy in high-yielding cows. - Congr. internat. Maladies Betail, Paris 9, 965 - 968
485. Udall, R.H., Warner, R.G., Smith, S.E. (1952): A liver biopsy technic for cattle. - Cornell vet. 42, 25 - 30
486. Uhlig, A (1983): Das postpartale Fettmobilisationssyndrom bei Milchkühen und seine Verhütung durch verhaltene Fütterung in der Trockenperiode. - Vet. Med. Diss., Leipzig

487. Ulbricht, R. (1973): "Untersuchungen über den Wert von Methionin-Infusionen bei gesunden, mit Tetrachlorkohlenstoff intoxizierten und Leberkranken Rindern". - Vet, Med. Diss., FU Berlin
488. Uhlig, A., Schäfer, M., Johannsen, U. (1988): Untersuchungen zur Leberfunktion der Milchkühe im peripartalen Zeitraum. - 2. Mitt.: Verhalten labor-diagnostischer Kennwerte mit Beziehung zur Leberfunktion. - Arch. exper. Vet. med. 42, 108 - 117
489. Unglaub, W. (1971): Die Beziehungen zwischen Gesamteiweiß sowie seinen Fraktionen und der SGOT, dem Gesamt-Cholesterin und der "wahren" Glukose im Rinderserum. Ein Beitrag zur Gesundheitsüberwachung beim Rind. - Vet.-Med., Diss. München
490. Urbaneck, D., Seidel, H. (1969): Pathophysiologie der Leber. - In: Potel, K. (Edr.) - Lehrbuch der Pathologischen Physiologie der Haustiere. - G. Fischer Verlag, Jena
491. Veenendaal, G.H., van Miert, A.S.J.P.A.M. (1979): Fever and ruminal stasis. - Role of humoral mediators. - Ann. Rech. Vet. 10, 202 - 204
492. Vernon, R.G., Flint, D.J. (1983): Control of fatty acid synthesis in lactation. - Proc. Nutr. Soc. 42, 315 - 331
493. Vik-Mo, L. (1984a): Ketonemia in dairy cows confronted with under-feeding of energy during early lactation. - Sci. reports agricult. Univ., Norway, 63, 10, 1 - 23
494. Vik-Mo, L. (1984b): Effects of feeding on blood concentrations of acetoacetate, glucose and free fatty acids in dairy cows at substandard energy level during early lactation. - Sci. reports agricult. Univers. Norway, 63, 11, 1 - 14
495. Vik-Mo, L. (1984c): Rumen fermentation pattern and its effect on ketonemia in dairy cows during early lactation. - Sci. reports agricult. Univers. Norway, 63, 12, 1 - 15
496. Vik-Mo, L. (1984d): Milk produktion during short term changes of substandard energy allowances for dairy cows in early lactation. - Sci. reports agricult. Univers., Norway, 63, 13, 1 - 16
497. Vik-Mo, L. Lindstad, P., Astrup, H.N. (1984): Fatty acids in milk fat as related to feed energy supply and ketonemia in dairy cows during early lactation. - Sci. reports agricult. Univers. Norway, 63, 14, 1 - 14

498. Vik-Mo, L., Refsdahl, A.O. (1984): Feed intake, milk yield and ketonemia in dairy cows during early lactation when feeding on diets different in forages, and with different levels of concentrate. - Sci. reports agricult. Univers. Norway, 63, 15, 1 - 21
499. Voigt, J., Piatkowski, B., Girschewski, H. (1973): Untersuchung einiger Blutinhaltsstoffe gesunder und erkrankter Hochleistungskühe im geburtsnahen Zeitraum. - Arch. Tierzucht 16, 271 - 283
500. Volk, B. (1974): Aktivitäts- und Verteilungsmuster von Harnstoffcyclus Enzymen in Biopsiematerial von Lebergesunden und von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. - Diss. Freiburg
501. Voss, Gudrun (1978): Untersuchungen zur praktischen Anwendung zweier Verfahren der Vorsorgeuntersuchungen bei Milchkühen ante partum und im frühen postpartalen Zeitraum. - Diss., Bonn.
502. Vrzgula, L., Sokol, J. (1982): Hepatopatie v. produknych chorob dojnic. - Pre postgradualne studium-spezializacia. - Ustav pre doskolovanie veterinarnych lekarov v Kosiciach
503. Vulinec, M (1977): Glukokortikoidi-indikacije i kontraindikacije. - Vet. glasnik (Beograd), 26, 361 - 367
504. Weber, E. (1967): Grundriß der biologischen Statistik. - 6. Aufl., Fischer Verlag, Stuttgart
505. Weigand, E., Young, J.W., Mc. Gillard, A.D. (1972): Extent of butyrate metabolism by bovine ruminoreticulum epithelium and the relationship to absorption rate. - J. Dairy Sci. 55, 589 - 597
506. Weißbach, F., Bergner, E. (1979): Probleme der Fütterungsintensität in der Jungrinderaufzucht. - Tierzucht 33, 101 - 104
507. Wemheuser, W. (1987): Auswertung von Blutparametern aus Fruchtbarkeitsgestörten Milchviehbeständen. - tierärztl prax. 15, 353 - 360
508. Wicharev (1975): Letschenie i profilaktika ketoza u molotschnich korow. - Veterinarija, H. 5, 111 - 113
509. Wiedenroth, H. (1977): Die wirtschaftliche Bedeutung einer Vorsorgeuntersuchung und Metaphylaxe bei Milchkühen. - Diss., Bonn

510. Witheair, C.K., Peterson, D.D., van Arsdell, W.J., Thomas, O.A. (1952): A liver biopsy technik for cattle. - J. Am. Vet.-Med. Ass. 121, 285 - 287
511. Wolf, K.H. (1977): Toxisch-nutritiver Leberschaden: Alkoholische Hepathopathie. - Med. Diss., Essen
512. Wollny, C. (1985): Milchleistung und Schilddrüsenfunktion beim Schaf. - Vermutete Merkmalsantagonismen unter besonderer Berücksichtigung von Schilddrüsenhormonen im Blutserum. - Gießener Schriftenreihe Tierzucht und Haustiergenetik Nr. 48, 160 - 162
513. Wujanz, G., Lachmann, G., Liebenberg, O., Brückner, G. (1971): Durchgängiger extrem einseitiger Einsatz von Silage in der Milchviehfütterung über mehrere Laktationen. - Arch. Tierzucht, 14, 409 - 419
514. Zanartu, D., Polan, C.E., Ferreri, L.E., Mc Gillard, M.L. (1983): Effect of stage of lactation and varying available energie in-take on milk produktion, milk composition and subsequent tissue enzymic activity. - J. Dairy Sci. 66, 1644 - 1652
515. Zepgi, A., Rusch, K., Correa, J., Villouta, G., Concha, M., Borrik, J. (1976): Metaphylaktische Untersuchung von Stoffwechsel- und Fortpflanzungsstörungen bei Milchkühen im letzten Trächtigkeitsdrittel. - Veter.-med. Nachr. 1, 63 - 71
516. Zjupko, W.W., Solowjewa, T.L., Osenew, A.W., Fedotowa, L. N. (1981): Objespetschenost energijej i reguljazija ispolzowanija pitatelnych wetschestw u laktirujuschtschijch korow. - Selskoch, Biolog. 16, Nr. 6, 881 - 889

Danksagung

Meinem langjährigen Chef und hochverehrten Lehrer, Herrn OVR Prof. Dr. sc. M. Schäfer, Leiter des Wissenschaftsbereiches Innere Medizin und Pathophysiologie sowie Direktor für internationale Beziehungen und veterinärmedizinische Versorgung der Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin der Karl-Marx-Universität Leipzig, der mich mit der Bearbeitung des Forschungsteilthemas " Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Leberschäden beim Rind " beauftragte, gilt mein ganz besonderer Dank für die jederzeit gewährte Unterstützung, die wertvolle fachliche Beratung sowie die vielfältigen inhaltlichen Anregungen.

Zu großem Dank bin ich allen Mitgliedern des Forschungskollektives verpflichtet, die an der Erarbeitung des umfangreichen experimentellen Materials Anteil haben. Insbesondere schulde ich dem Laborkollektiv des Wissenschaftsbereiches Innere Medizin und Pathophysiologie unter Leitung von Frau Fachdiplomchemikerin Helgard Kirbach Dank für die gewissenhafte Erledigung der vielfältigen analytischen Arbeiten.

Herrn VR Prof. Dr. sc. U. Johannsen, Leiter des Wissenschaftsbereiches Pathologie, und seinem Kollektiv danke ich sehr herzlich für die umfangreichen pathohistologischen Untersuchungen der Leberbioptate.

Herrn Dozent Dr. sc. M. Ulbrich und Herrn Dr. E. Boldt bin ich zu Dank für die fachliche Beratung bei Fütterungsexperimenten verpflichtet.

Herrn Dr. W. Haacker, Leiter der Lehr- und Versuchsstationen der Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin, Herrn Dr. R. Fuchs und Dr. L. Göllnitz, Leiter der Lehr- und Versuchsstation Abtaundorf bzw. Oberholz, sowie Herrn VR K. Sachse, Leiter der STGP Trossin, und deren Arbeitskollektiven danke ich herzlich für die Förderung der experimentellen Untersuchungen zum Buttersäure- und peripartalen Fütterungseinfluß.

Herrn VR Prof. Dr. Dr. sc. E. Kolb, Leiter des Wissenschaftsbereiches Tierbiochemie, Herrn OVR Prof. Dr. sc. H. Gürtler und ihren Mitarbeitern bin ich zu Dank für gemeinsame Untersuchungen über den Einfluß von ACTH und von Glucocorticosteroiden auf den Stoffwechsel bei Schafen verpflichtet. Desweiteren danke ich herzlich für die Bestimmung klinisch-chemischer Parameter Herrn Dr. H. Bier, Leiter des zentralen Isotopenlabors der Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin Leipzig, Herrn OVR Dr. W. Ehrentraudt, Direktor des Bezirksinstitutes für Veterinärwesen Rostock, Herrn Dr. O. Schulz, Bezirksinstitut für Veterinärwesen Neubrandenburg, und ihren Arbeitskollektiven.

Selbständigkeitserklärung

Der Unterzeichnete versichert hiermit an Eides statt,
daß er der selbständige Verfasser der eingereichten Disser-
tation:

" Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medi-
kamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind."

ist, und daß er sie nicht bereits für eine Promotion oder
für ähnliche Zwecke eingereicht hat.

Alle hierzu benutzten wissenschaftlichen Arbeiten anderer
Autoren sind genau und vollständig angegeben worden.

Leipzig, Juli 1988

T h e s e n

zur Dissertation B (Habilschrift):

"Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und
medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind"

Dem Wissenschaftlichen Rat der Karl-Marx-Universität
eingereicht von

Dr. med. vet. Manfred Fürll

angefertigt bei

Karl-Marx-Universität Leipzig

Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin

Wissenschaftsbereich Innere Medizin und Pathophysiologie

02. 05. 1989

Aufgabenstellung

Bei Milchkühen wird häufig in Verbindung mit Leistungsminde-
rungen und Gesundheitsstörungen von einer Überlastung der Le-
ber gesprochen. Makroskopisch sichtbare Veränderungen dieses
Organes bei Not-, Krank-, aber auch bei Normalschlachtungen
scheinen diese Meinung zu unterstützen. Da sich z.B. von 1950
mit 1851 kg bis 1985 mit 4370 kg (3,5 % Fett) die durchschnitt-
liche Jahresmilchleistung der Kühe in der DDR mehr als ver-
doppelte, Stammkühe sogar 7255 kg erreichten, wird aus dieser
Leistungsentwicklung und den damit verbundenen Anforderungen
z.T. unkritisch schnell auf ein Leberversagen geschlossen, be-
sonders dann, wenn zusätzliche Qualitätsmängel des Futters vor-
liegen. Eine klinische Objektivierung des Leberzustandes wird
allgemein für schwierig und die therapeutische Beeinflußbarkeit
für wenig aussichtsreich gehalten. Aus dieser Situation wurde
die Aufgabe abgeleitet,

- das gegenwärtige Vorkommen von Leberschäden beim Rind zu
erfassen und zu analysieren
- die Bedeutung des Buttersäureeinflusses, der peripartalen
Fütterung, eines Futterentzuges sowie einer medikamentell
stimulierten Lipolyse für die Entstehung von Leberschäden
und die Entwicklung pathologischer Prozesse zu untersuchen

- die Diagnostik von Leberschäden bei Berücksichtigung von Belangen der tierärztlichen Praxis zu objektivieren und
- Möglichkeiten zur medikamentellen Entlastung der Leber sowie ausgewählter Präparate auf leberschädigende Effekte zu prüfen.

Bei der Bearbeitung bildeten die Lipidansammlung als die häufigste Schädigungsart der Leber sowie die freien Fettsäuren (FFS) im Blut und ihre Beziehung zu Kriterien der Leberfunktion den Schwerpunkt.

Material und Methodik

Das Vorkommen von Leberschäden wurde analysiert in

- 2 Milchproduktionsbetrieben (A und B) an 22 bzw. 18 SMR-Kühen mit einer Jahresmilchleistung von 4500 bzw. 5350 kg FCM im peripartalen Zeitraum
- während 5-jähriger Stoffwechselkontrollen nach TGL 34313 in einem Bezirk bei Kühen 2 bis 8 Wochen p.p. mit einem Leistungsniveau zwischen 3500 bis 5000 kg FCM
- an 336 Rindern einer Medizinischen Tierklinik in den Jahren 1978 bis 1987
- an 941 not- und krankgeschlachteten Rindern (895 Kühe, 46 Mastbullen) zweier Sanitätsschlachtbetriebe (SSB A und B) mit klinisch-chemischen (hpts. Bilirubin und ASAT im Blut sowie Leberlipide) und z.T. histologischen Methoden.

Zur Ätiologie und Pathogenese von Leberschäden erfolgten Untersuchungen bei

- subakuter intraruminaler Buttersäurebelastung (0,5-, 1,0-, 2,0 g/kg KM) an 42 Rindern
- 95 Kühen im peripartalen Zeitraum mit unterschiedlicher Fütterung, und zwar
 - . energiereich in der Trockenperiode (a.p.), bedarfsgerecht p.p.
 - . energiereich a.p., energiereduziert p.p.
 - . energiereduziert ab 4 bis 2 Wochen a.p., bedarfsgerecht p.p.
 - . nach den Angaben des DDR-Futtermittelbewertungssystems
- 10 Kühen und 18 Schafen während 3-, 10- und 12-tägigen Futterentzuges sowie bei
- intravenöser Adrenalinapplikation (3 Kühe, 0,5 mg/100 kg KM).

durch komplexe klinisch-chemische und histologische Analysen mit den Schwerpunkten Leberlipide sowie FFS, Bilirubin, ASAT, Ketonkörper und Glucose im Blut unter Einbeziehung weiterer Kriterien des Kohlenhydrat-, Fett-, Eiweiß- und Mineralstoffwechsels, des Säure-Basen-Haushaltes sowie von Hormonen.

Die Diagnostik von Leberschäden wurde bearbeitet durch

- methodische Untersuchungen zum Tagesverlauf der FFS sowie zum Einfluß einer Adrenalinapplikation (9 bzw. 6 Rinder)
- Vergleich zwischen indirekter (Leberschwimprobe) und direkter Leberlipidbestimmung (59 Kühe)
- Analyse verschiedener Leberfunktions- und Stoffwechselparameter im peripartalen Zeitraum (40 Kühe)
- Analyse der Befunde von 101 not- und krankgeschlachteten Kühen.

In den Mittelpunkt wurden dabei die Leberlipide und die diagnostische Aussagefähigkeit der FFS in Beziehung zu weiteren klinisch-chemischen sowie histologischen Parametern gestellt. Eine leberentlastende Wirkung wurde für Nicotinsäure an 20 Kühen bei 3 Tagen Futterentzug (5 und 10 g/d) sowie an 35 Kühen peripartal 1 Woche a.p. und 2 Wochen p.p. bei verschiedenen Dosierungen und z.T. Energierestriktion, für Biliton^R (Dehydrocholsäure) (5,5 g/d) an 9 Kühen peripartal sowie an 5 kranken Rindern getestet. Die Prüfung möglicher leberschädigender Effekte von ACTH (0,5, 0,6 und 1,0 IE/kg KM) und Glucocorticosteroider (Prednisolut^R - 0,5 mg/kg FM; Prednisolon 0,2, 0,4 und 0,6 mg/kg KM) erfolgte bei ein- und fünftägiger Applikation an 10 Schafen und 26 Kühen sowie für Phenylbutazon^R (5 g/d) an 5 Kühen peripartal. Die zum Wirkungsnachweis eingesetzten Untersuchungsmethoden umfaßten komplex klinisch-chemische Kriterien, im peripartalen Zeitraum auch Leistungsparameter sowie z.T. histologische Befundungen.

Von den erzielten Ergebnissen lassen sich folgende Thesen ableiten:

Thesen

1. Leberschäden dominieren bei Kühen in der Phase der Früh-laktation und zusätzlich ausgangs der Winterfütterung. Ketose, Geburts- und Puerperalstörungen, entzündliche Prozesse und Indigestionen sind häufig von Leberschäden begleitet.

Deshalb hat der Fütterung und Haltung der hochträchtigen und frischabgekalbten Kühe, der ausgehenden Winterfütterung und der Verhütung der o.g. Krankheiten auch zur Prophylaxe von Leberschäden besondere Aufmerksamkeit zu gelten.

2. Untersuchungen in 2 Betrieben zufolge kommt die Leberverfettung bei 27 % bzw. 56 % der Milchkühe (4500, 5350 kg FCM) 1 bis 4 Wochen p.p. vor. Im gleichen Zeitraum liegen pathologische ASAT-Aktivitäten und Bilirubinkonzentrationen bei 41 % bzw. 56 % der Kühe vor. Ihr Anteil verringert sich (21 % bzw. 24 %), wenn der Untersuchungszeitraum bis auf 8 Wochen p.p. ausgedehnt wird.
3. In den letzten 20 Jahren ist eine Verschiebung der Häufigkeit von Krankheiten mit Leberschäden zu beobachten. So treten hämolytische Anämien seltener auf. Fast die Hälfte der not- und krankgeschlachteten Kühe hat eine makroskopisch veränderte Leber. In ihnen überwiegt eindeutig die Leberverfettung (55 %) gegenüber reaktiv-entzündlichen (29 %) und degenerativen Prozessen (16 %).
4. Die Hauptursache gesteigerter Lipidkonzentrationen in der Leber von Milchkühen p.p. ist eine energetische Überfütterung in der Trockenstehperiode. Der Lipidgehalt der Leber steigt noch weiter an, wenn derartige Kühe vor der Geburt nicht mehr ausreichend energetisch versorgt werden. Deshalb ist der Hauptweg zur Verhütung der postpartalen Leberverfettung in der Fütterung der Milchkühe nach den Angaben des DDR-Futtermittelbewertungssystems zu sehen.
5. Dreiwöchige Buttersäurebelastung verursacht keine Leberschäden. Zu beachtlicher Fettansammlung in der Leber kommt es dagegen, wenn Kühen 3 Tage das Futter entzogen wird. Die bei Verfütterung qualitätsgeminderter Silagen oft zu beobachtenden Leberschäden haben demnach nicht unmittelbar ihre Ursache in dem hohen Buttersäuregehalt, sondern sind auf andere Faktoren zurückzuführen, zu denen u.a. auch die energetisch unzureichende Versorgung zu zählen ist. Auch im Interesse der Verhütung von Leberschäden hat der Produktion von Silagen bester Qualität alle Aufmerksamkeit zu gelten.

6. Pathogenetisch geht der postpartalen Leberverfettung ein Konzentrationsanstieg der FFS voraus. Sie erreichen ihr Maximum 1 Woche p.p. und damit früher als die Leberlipide. Umgekehrt folgt den sinkenden FFS-Konzentrationen auch eine Abnahme der Leberlipidkonzentration. Bei Futterentzug wird die fehlende Energieaufnahme schnell durch einen deutlichen Konzentrationsanstieg der FFS angezeigt.
7. Bei Energiemangel besteht eine gesicherte Beziehung ($p \leq 0,01$) zwischen FFS und Bilirubin. Eine solche besteht auch, wenn die FFS-Konzentration durch i.v. Adrenalingaben gesteigert wurde. Dieser kausale Zusammenhang wird in der Literatur mit der Konkurrenz beider Metabolite um ein mikrosomales Transportprotein in den Leberzellen gedeutet.
8. In Energiemangelsituationen (postpartal, Futterentzug) treten regelmäßig steigende β -OH-Butyrat (BHB)-Konzentrationen auf. Sie sind gegenüber dem Anstieg der FFS zeitlich versetzt und werden von Glucosekonzentrationen im Blutplasma bis gegen den unteren Grenzbereich als Zeichen der Kohlenhydratverarmung begleitet.
9. Die Aktivität der ASAT ist postpartal durch puerperale Einflüsse (Karunkelabbau u.a.) sowie Körpermasseverlust (Proteinabbau in Muskelzellen), nicht aber bei Futterentzug gesteigert. Die postpartal bestehenden gesicherten Beziehungen zwischen ASAT-Aktivität und Leberlipidkonzentration sind mittelbarer Art. ASAT-Aktivitäten und BHB-Konzentrationen verlaufen nicht regelmäßig parallel.
10. Klinische Störungen gehen peripartal überwiegend mit erhöhten Leberlipidkonzentrationen einher. Keine Beziehungen bestehen zwischen Konzeptionserfolg einerseits und den Konzentrationen der FFS und Leberlipide 1 und 2 Wochen p.p. andererseits. Bei später zuchtuntauglichen Kühen liegen die Parameter Ketonkörper, Leberglycogen und die GGT im peripartalen Zeitraum gehäuft außerhalb des $\bar{x} \pm s$ -Bereiches. Gesichert indirekt bzw. direkt korrelieren die Fruchtbarkeits- und Milchleistungen mit dem Körpermasseverlust p.p. Die individuellen Unterschiede zwischen Kühen sind beachtenswert.

11. Zur indirekten Bestimmung der Lipidkonzentration in der Leber eignet sich die Schwimmprobe. Für die Beziehung zwischen relativer Dichte (y) sowie der Lipidkonzentration (x) gilt die Beziehung $y = 1,095 - 0,002 x$ bzw. $x = 500(1,095 - y)$. Die Leberschwimmprobe wird zur Anwendung in der tierärztlichen Praxis empfohlen. Bei der Interpretation der Lipidkonzentration ist die Abhängigkeit vom Laktationsstadium zu berücksichtigen. Peripartal besteht eine gesicherte Beziehung ($p \leq 0,001$) zwischen Energiedefizit und Konzentration der Leberlipide.
12. Der chemisch bestimmbare Fettgehalt der Leber korreliert über eine Exponentialfunktion ($p \leq 0,001$) mit dem histologisch in 4 bzw. 7 Klassen befundeten, jedoch liegen bei histologisch gering- und mittelgradigen Fettablagerungen i.d.R. chemisch noch keine unphysiologischen Lipidkonzentrationen vor. Die diagnostische Bedeutung der Gesamtlipidkonzentration in der Leber hängt von ihrer Genese ab und ist begrenzt.
13. Auf eine Leberverfettung kann diagnostisch mit hoher Sicherheit geschlossen werden, wenn die Konzentrationen der FFS, des Bilirubins und der Ketonkörper im Blut bzw. der FFS-Triglycerid-Quotient gesteigert sind. Das BHB verdient gegenüber den Gesamtketonkörpern den Vorzug, da es enger mit dem Leberlipidgehalt korreliert. Pathologische Leberlipidkonzentrationen sind häufig, aber nicht immer mit erhöhten ASAT-Aktivitäten verbunden.
14. Bei der Interpretation der Parameter FFS, Bilirubin, Ketonkörper, ASAT und Leberlipide sind Einflüsse durch das Laktationsstadium, bei den FFS zusätzlich durch Streß sowie bei FFS und BHB durch die Fütterung zu berücksichtigen. Streß- und fütterungsbedingte Veränderungen erreichen aber nicht das Ausmaß wie z.B. bei der klinischen Ketose.
15. Eine klinisch-chemische Differenzierung reaktiv-entzündlicher und degenerativer Leberveränderungen ist mit den Parametern ASAT, GGT und Gesamtlipide möglich. Die ALAT verdeutlicht den Schweregrad von Leberschäden.

16. Triglyceride und Gesamtlipide widerspiegeln unterschiedliche Fütterungsintensität peripartal nur gering. Der FFS-Triglycerid-Quotient korreliert zwar eng mit dem Leberfett, rechtfertigt diagnostisch den Bestimmungsaufwand aber nicht. Blutglucose und Leberglycogen stehen zum Leberfett in negativer Beziehung. Gesamteiweiß, Harnstoff, Creatinin, Albumin und Cholesterol lassen nur in Einzelfällen bzw. nur bei schweren Leberalterationen gerichtete Konzentrationsabweichungen erkennen.
17. Zur Diagnostik von Leberschäden sind unter Berücksichtigung praktischer Aspekte zu empfehlen:
 - für den Tierarzt in der Praxis: die Leberschwimprobe
 - für BIV und vergleichbare Einrichtungen:
 1. Stufe - Bilirubin und Ketonkörper (gegebenenfalls differenziert)
 2. Stufe - zusätzlich FFS, GLDH, GGT, ASAT, (ALAT)
 3. Stufe - histologische Untersuchungen von Leberbiopsat, Leberlipide, -glycogen, gegebenenfalls unter Klinikbedingungen Leberfunktionsproben (Bromsulphthalein, Indocyaningrün)
18. Nicotinsäure zeigt bei Futterentzug sowie im peripartalen Zeitraum günstige Effekte auf den Kohlenhydratstoffwechsel, wirkt antiketogen, senkt den Bilirubinspiegel, schränkt aber die Lipolyse peripartal nicht nachhaltig ein. Nicotinsäureamid hat peripartal die gleichen Wirkungen. Die Anwendung der Nicotinsäure ist besonders zur Pro- und Metaphylaxe der Ketose zu empfehlen, ihre begrenzte Wirkung auf die Lipolyse unterstreicht aber mit Nachdruck, daß der Verhütung einer gesteigerten Lipolyse mit Leberverfettung alle Aufmerksamkeit zu widmen ist.
19. Dehydrocholsäure (Biliton^R) beeinflusst den Stoffwechsel von Milchkühen postpartal durch Senkung der Bilirubin-, BHB- und FFS-Konzentrationen sowie ASAT-Aktivitäten günstig. Gleiche therapeutische Effekte können bei der Behandlung von Kühen mit Ketose und Indigestionen erzielt werden. Biliton^R kann ergänzend zur Leberschutztherapie zur Behandlung von Leberkrankheiten empfohlen werden. Bei sekundären Stoffwechselveränderungen ist die Elimination der primären Störung Voraussetzung.

20. Phenylbutazon^R beeinflusst als Prostaglandin-Synthesehemmer den Fettstoffwechsel. In der ersten Woche p.p appliziertes Phenylbutazon^R hat auf den Stoffwechsel, die Milch- und Fruchtbarkeitsleistungen negative Auswirkungen. Sein Einsatz sollte in Belastungssituationen nicht unkritisch erfolgen.
21. Der Literatur sind mögliche negative Auswirkungen von ACTH und Glucocorticoiden auf den Fettstoffwechsel und die Leberfunktion zu entnehmen. Veränderungen der FFS-Konzentrationen im Blutplasma konnten aber experimentell weder nach einmaliger Gabe von ACTH und Prednisolol an Schafen, noch während fünftägiger Prednisololgaben an Rindern beobachtet werden. Auch die bei den Rindern durchgeführten histologischen Untersuchungen der Leberbiopate erbrachten keinerlei Veränderungen.
22. Gegenüber Prednisolon^R (100 und 300 mg/Kuh) steigert eine einmalige ACTH-Applikation (300 IE/Kuh) die Glucosekonzentration im Blutplasma stärker, bis zum 3. Tag post applicationem bleibt die Glucosekonzentration nach Prednisololgabe aber auf einem höheren Niveau. Dasselbe trifft für das Gesamteiweiß zu. Aufgrund dieser längeren Wirkungsdauer ist dem Prednisolon^R therapeutisch der Vorzug z.B. bei der Behandlung der Ketose einzuräumen.
23. Aus den Untersuchungen geht insgesamt ein häufiges Vorkommen von Lipidablagerungen in der Leber von Rindern verschiedenen Ursprungs hervor. Ihre Diagnostik ist sicher über Leberbiopsie bzw. weitgehend sicher über die Konzentration der FFS, des Bilirubins und des BHB im Blutplasma möglich. Die Bedeutung der Lipidablagerung für den Gesamtorganismus sowie die Rolle hormoneller Dysfunktionen für die Entstehung von Leberschäden bedürfen weiterer Bearbeitung. Auch zur Therapie von Leberschäden sind neue Untersuchungen erforderlich.